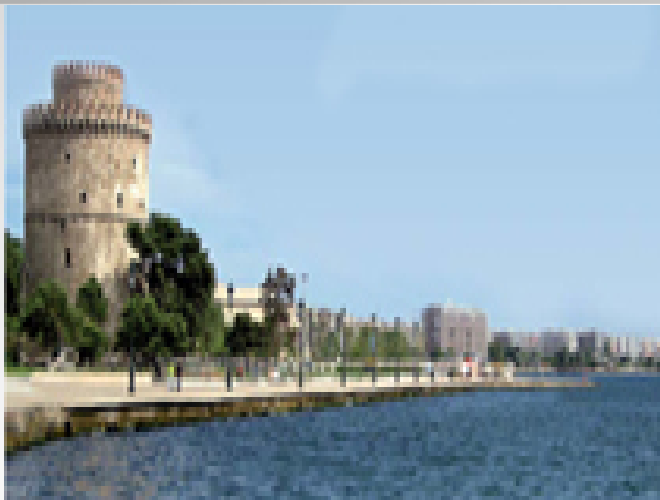


ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΟΣΤΑ



23^ο ετήσιο συνέδριο

Θεσσαλονίκη

12-14 Νοεμβρίου 2009

Ξενοδοχείο Macedonia Palace

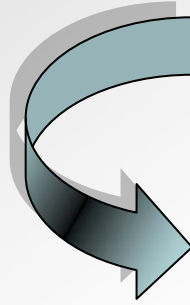
Φωτεινή Γ. Παπαδοπούλου

Ενδοκρινολόγος

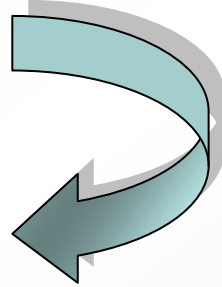
**Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και
Μεταβολισμού, Νοσοκομείο Παναγία, Θεσσαλονίκη**



Βελτίωσης της ιατρικής φροντίδας



Επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης των ανθρώπων
με Σακχαρώδη Διαβήτη

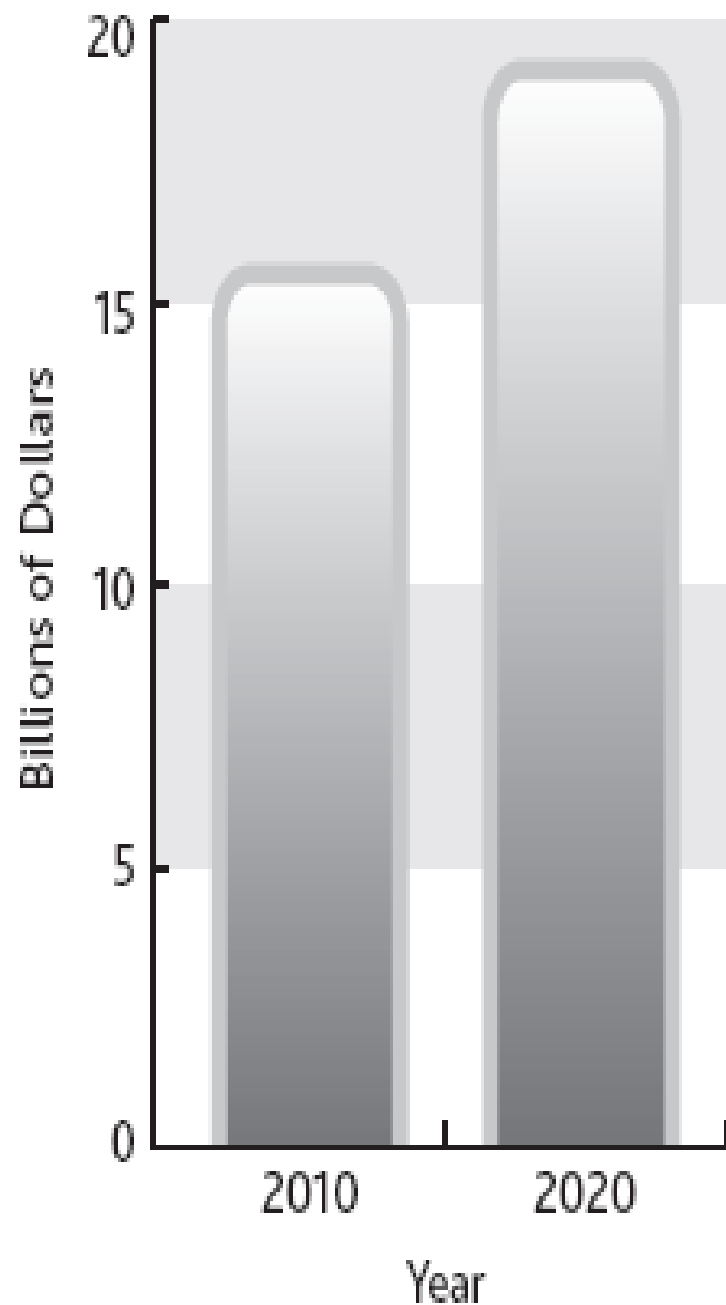
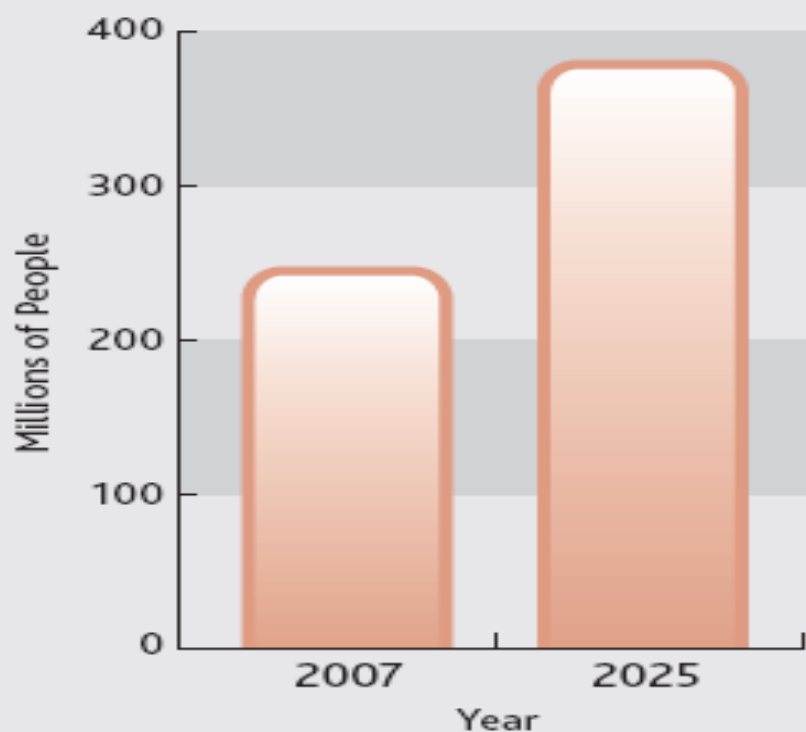


κατέστησε σημαντικό και το πρόβλημα της οστεοπόρωσης

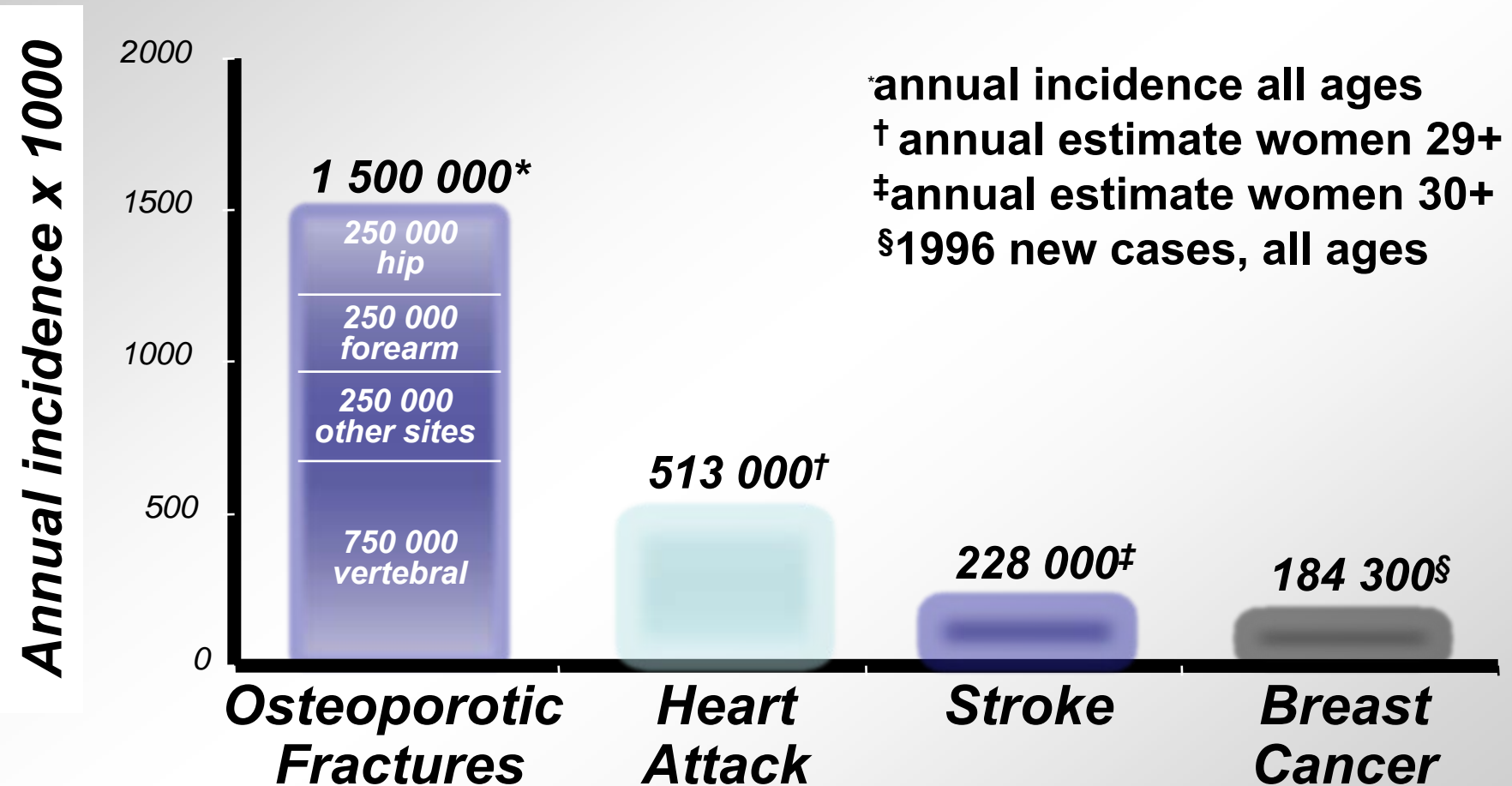
Η οστεοπόρωση στην περίπτωση των ασθενών με ΣΔ
σχετίζεται, εκτός από τους ηλικιοεξαρτώμενους
παράγοντες, και από παράγοντες που προέρχονται από
την ίδια τη νόσο

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.

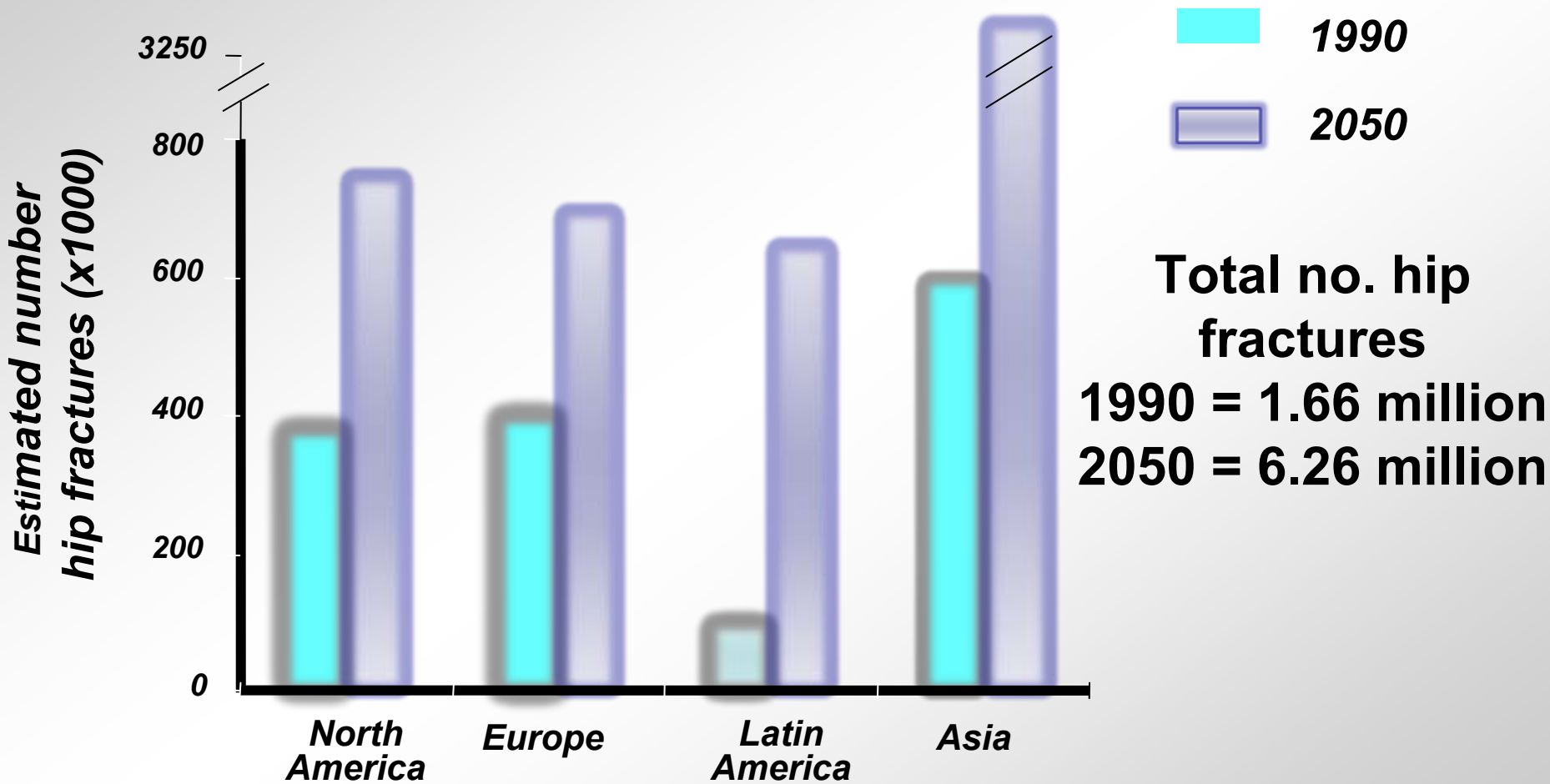


Osteoporotic Fractures in Women: Comparison with Other Diseases



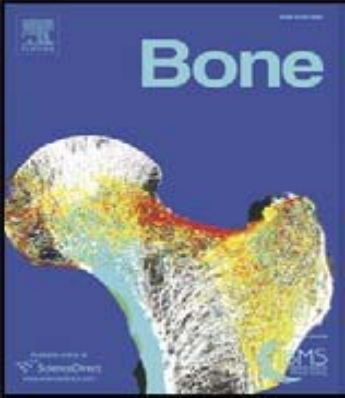
Riggs BL, Melton LJ. Bone 1995 Heart and Stroke Facts, 1996, American Heart Association
Cancer Facts & Figures, 1996, American Cancer Society

Projected Burden of Osteoporotic Hip Fractures Worldwide



Robey PG and 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 ..

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- **Οστεοπενία ή οστεοπόρωση**
- **Αρθροπάθεια Charcot**
- **Σύνδρομο διαβητικού ποδιού**

Σακχαρώδης διαβήτης και κατάγματα

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 λόγω τοπικής οστεοπενίας είναι το άκρο πόδι και η ποδοκνημική .



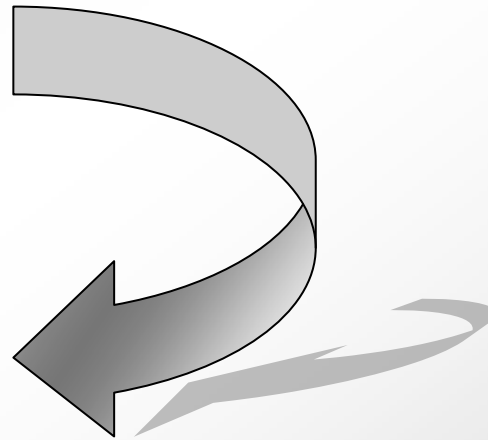
Παχυσαρκία



Νευροπάθεια

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 λόγω οπτικών διαταραχών, αγγειοεγκεφαλικών επεισοδίων, και νευροπάθειας.
- Εντοπισμένη οστική απώλεια, λόγω νευροπάθειας, στον άκρο πόδα και στα σφυρά.
- Ειδικές θεραπείες μπορεί να επηρεάζουν τον κίνδυνο κατάγματος .

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 με ΣΔ1 και ΣΔ2 ?***

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.

➤ **Τύπου 1 διαβήτης:** Μέτρια μείωση της ΟΜ.
Μεγάλη αύξηση του κινδύνου κατάγματος στο ισχίο

Ηλικιο-εξαρτώμενη διόρθωση του $RR=6,9(3.2-14.8)$

➤ **Τύπου 2 διαβήτης:** Φυσιολογική ή αυξημένη ΟΜ. Αυξημένος κίνδυνος κατάγματος στο ισχίο
Ηλικιο-εξαρτώμενη διόρθωση του $RR=1,4(1.2-1.5)$

Συμπεράσματα

- ★ 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-ανάλυση φαίνεται, ότι, η οστεοπόρωση μπορεί να αποτελεί μια ακόμη επιλοκή του διαβήτη.

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΣΤΟΝ ΣΔ1

Οστική μάζα και ΣΔ1

- Σε ποσοστό 50% διαπιστώθηκε οστεοπενία σε εφήβους με διαβήτη και αφορούσε τόσο το φλοιώδες όσο και το δοκιδώδες μέρος 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 .

Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers

M. T. Saha • H. Sievänen • M. K. Salo • S. Tulokas •
H. H. Saha

ΣΚΟΠΟΣ: Μετρήθηκε η οστική μάζα και η δομή με pQCT (στη κερκίδα και στην κνήμη) και DXA (στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο) σε εφήβους με τύπου 1 διαβήτη και τα αποτελέσματα των μετρήσεων συγκρίθηκαν με δεδομένα που αφορούσαν φυσιολογικούς συνομήλικούς τους.

Μέθοδοι : 48 έφηβοι, 26 κορίτσια και 22 αγόρια, με ΣΔ1, και υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας, φύλου, βάρους και ύψους, και στάδιο εφηβείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- ✓ **Ο διαβήτης σχετίζεται με μειωμένη οστική μάζα και ΜΙΚΡΟΤΕΡΑ ΟΣΤΑ.**
- ✓ **Φαίνεται ότι η νόσος επηρεάζει τον σκελετό, τόσο στο μέγεθος όσο και στην ακαμψία του φλοιώδους οστού .**
- ✓ **Οι σκελετικές διαταραχές αφορούσαν κατά κύριο λόγο τους άνδρες με διαβήτη (10%), σε σχέση με τις γυναίκες(5%).**
- ✓ **Παραμένει να επιβεβαιωθεί το εάν οι σκελετικές αυτές διαταραχές που παρατηρούνται στον διαβήτη ευθύνονται για την αύξηση του κινδύνου κατάγματος στη μετέπειτα ζωή.**

Κύριος υπεύθυνος του προβλήματος?



<< Έλλειψη ινσουλίνης >>

Πιθανοί μηχανισμοί οστεοπενίας στον ΣΔ1

➤ **Ινσουλινοπενία** → **υπεργλυκαιμία**

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

Υπεργλυκαιμία → ↑ οσμωτικότητα →
↓ οστεοβλαστική λειτουργία.

➤ Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΔ1 έχουν μειωμένα επίπεδα του IGF-1, ο οποίος αποτελεί οστεοαναβολική ορμόνη

Πιθανοί μηχανισμοί οστεοπενίας στον ΣΔ1

➤ **Ινσουλινοπενία** → **υπεργλυκαιμία**

➤ Η Αμυλίνη που ασκεί οστεοτρόπο δράση δεν παράγεται σε ασθενείς με ΣΔ1

➤ Παγκρεατικές και εντερικές ορμόνες

■ GLP-2 } οστεοτρόπο
■ GIP } δράση

➤ Αυτοάνοση ή φλεγμονώδης διαδικασία

Άλλες πιθανές αιτίες οστεοπενίας στον ΣΔ1

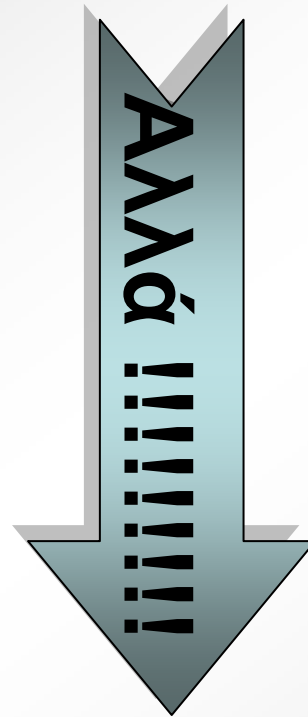
- Διαταραχές του άξονα GH-IGF
- Μειωμένη κορυφαία οστική μάζα
- Ανεπαρκής επιμετάλλωση του σκελετού κατά τη διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης / αύξησης
- Ασβεστιουρία σε συνδυασμό με μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου με αποτέλεσμα χρόνια έλλειψη ασβεστίου
- Δυσμενής επίδραση, στην οστική παραγωγή, των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGES), πχ πεντοσιδίνη τροποποιεί τις ιδιότητες του κολλαγόνου λόγω μείωσης υδροξυλυσίνης

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΣΤΟΝ ΣΔ2

ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ ΚΑΙ ΣΔ2

- **Οι γυναίκες με ΣΔ2 εμφανίζουν ΟΜ παρόμοια ή και μεγαλύτερη σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες .**

Υψηλότερη οστική μάζα στον ΣΔ2

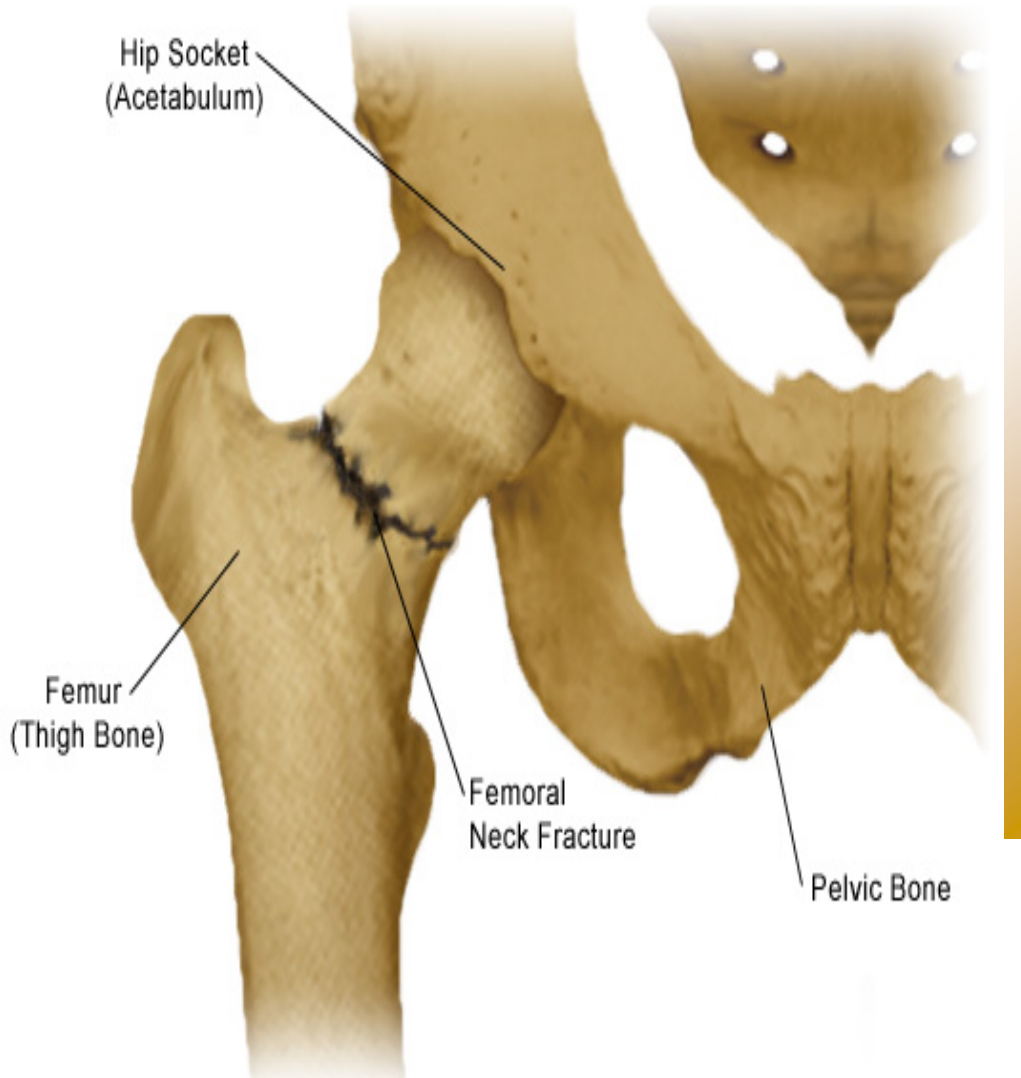


*Αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων ανεξάρτητα από:
ηλικία*

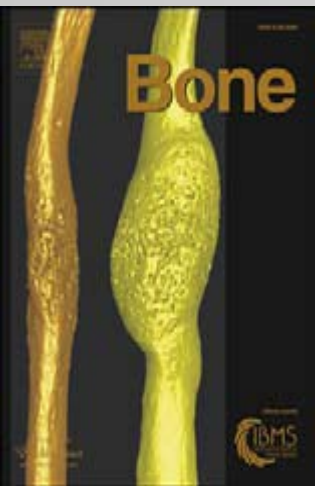
BMI και

ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ

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, και εμφάνιζαν τουλάχιστον 2πλάσιο σχετικό κίνδυνο για κάταγμα.
- Οι γυναίκες με ΣΔ1 έχουν 6.9 – 12 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για κάταγμα στο ισχίο σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς ΣΔ.



Type 2 diabetic mice demonstrate slender long bones with increased fragility secondary to increased osteoclastogenesis

Bone 44 (2009) 648–655

Yuki Kawashima a,1, J. Christopher Fritton b,1, Shoshana Yakar a, Sol Epstein a, Mitchell B. Schaffler b, Karl J. Jepsen b, Derek LeRoith

Type 2 diabetics often demonstrate normal or increased bone mineral density, yet are at increased risk for bone fracture. Furthermore, the anti-diabetic oral thiazolidinediones (PPAR γ agonists) have recently been shown to increase bone fractures. Bonemechanical properties were determined by 4-point bending to test susceptibility to investigate the etiology of possible structural and/or material quality defects. We have utilized a well-described mouse model of Type 2 diabetes (MKR

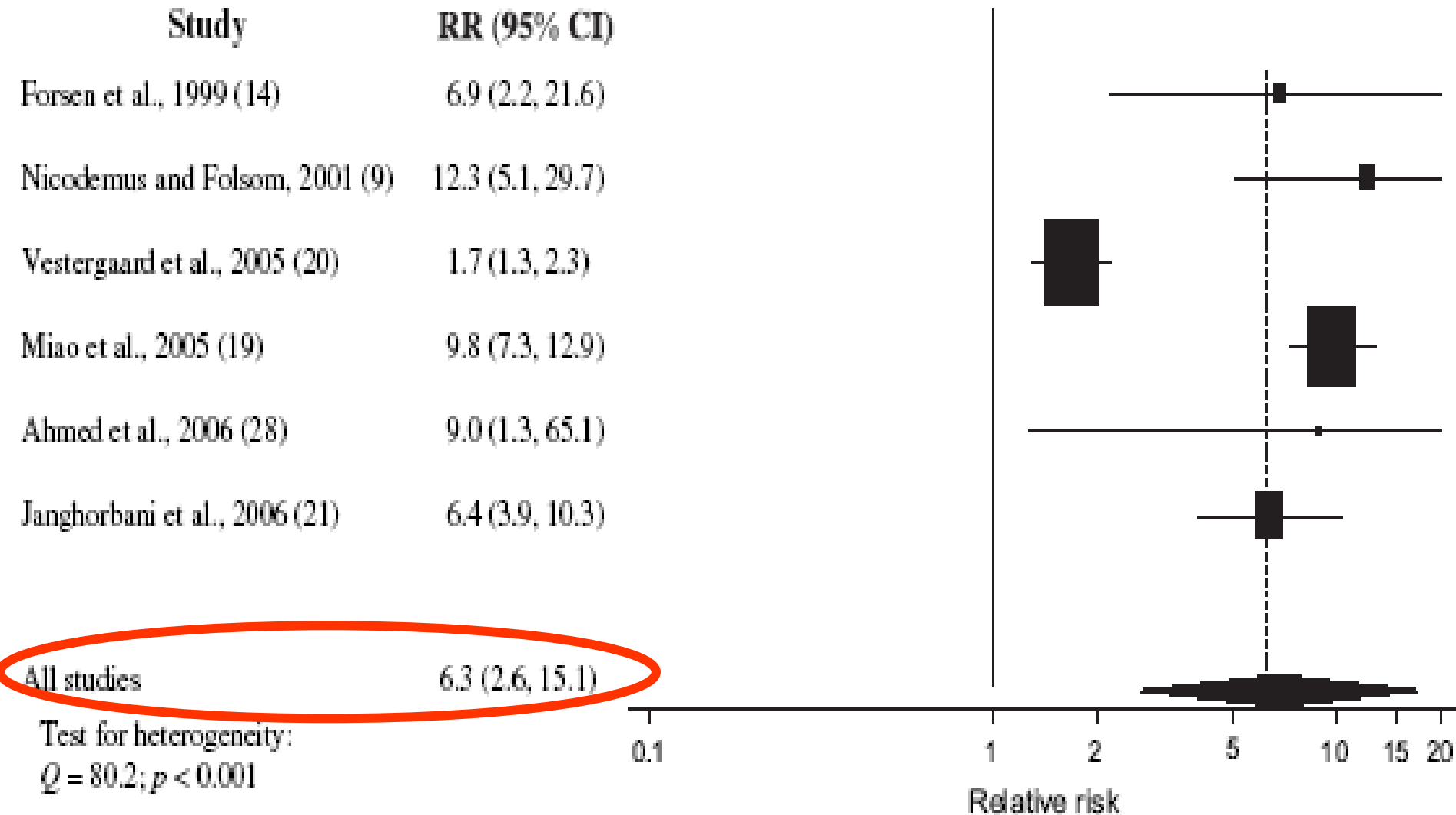
.....Taken together, the MKR mouse model suggests that skeletal fragility in Type 2 diabetes may arise from reduced transverse bone accrual and increased osteoclastogenesis during growth that is accelerated by the diabetic/hyperinsulinemic milieu. Further, these results emphasize the importance of evaluating diabetic bone based on morphology in addition to bone mass.

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

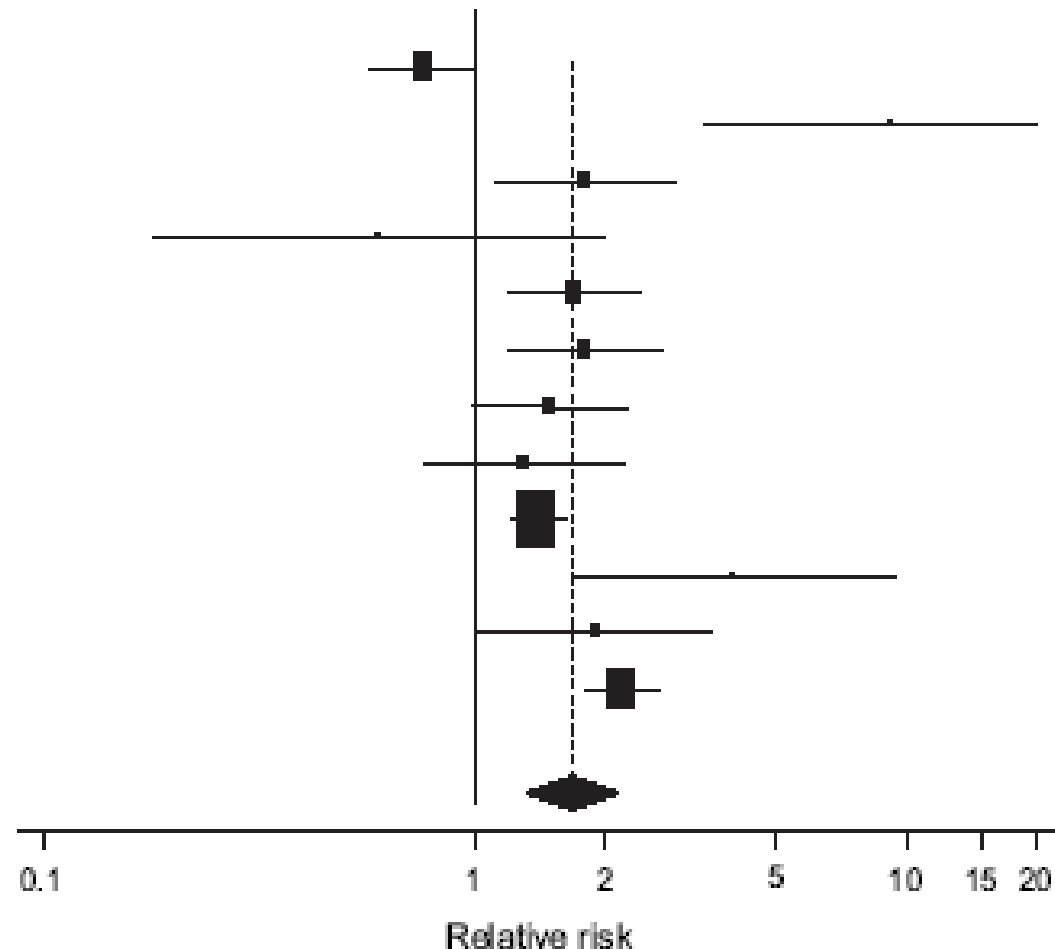
Συσχέτιση μεταξύ ΣΔ1 και κινδύνου κατάγματος του ισχίου σε case-control and cohort μελέτες



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, όσο και στις γυναίκες.
- 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 σε σχέση με τους διαβητικούς με διαβήτη τύπου 2 .

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 .

Diabetic Patients Have an Increased Risk of Vertebral Fractures Independent of BMD or

Yamamoto et al , *Journal of Bone and Mineral Research* April 2009:24:702-709

Although patients with type T2DM have an increased risk of hip fracture, risk of vertebral fracture (VF) and its association with BMD are still unclear. We examined Japanese T2DM patients (161 men >50 yr and 137 postmenopausal women) and non-DM controls (76 and 622, respectively)..... T2DM patients may have an increased risk of VFs independent of BMD or diabetic complication status, suggesting that bone quality may define bone fragility in T2DM.

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

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.

➤ **Τύπου 1 διαβήτης:**

Μέτρια μείωση της ΟΜ.

Μεγάλη αύξηση του κινδύνου κατάγματος στο ισχίο

Ηλικιο-εξαρτώμενη διόρθωση του RR= 6,9

➤ **Τύπου 2 διαβήτης:**

Φυσιολογική ή αυξημένη ΟΜ

Αυξημένος κίνδυνος κατάγματος στο ισχίο

Ηλικιο-εξαρτώμενη διόρθωση του RR=1,4

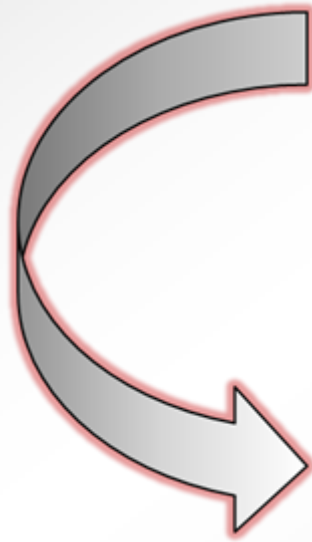


- Ο ΣΔ1 μειώνει την BMD ενώ ο ΣΔ2 την αυξάνει.
- Αλλά, τόσο ο ΣΔ1 όσο ΚΑΙ Ο ΣΔ2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο.
- Η αύξηση του κινδύνου κατάγματος μπορεί να σχετίζεται με τις επιπλοκές του διαβήτη όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, νεφροπάθεια και επιπλοκές από το καρδιαγγειακό.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

Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μπορεί να προκληθούν από :

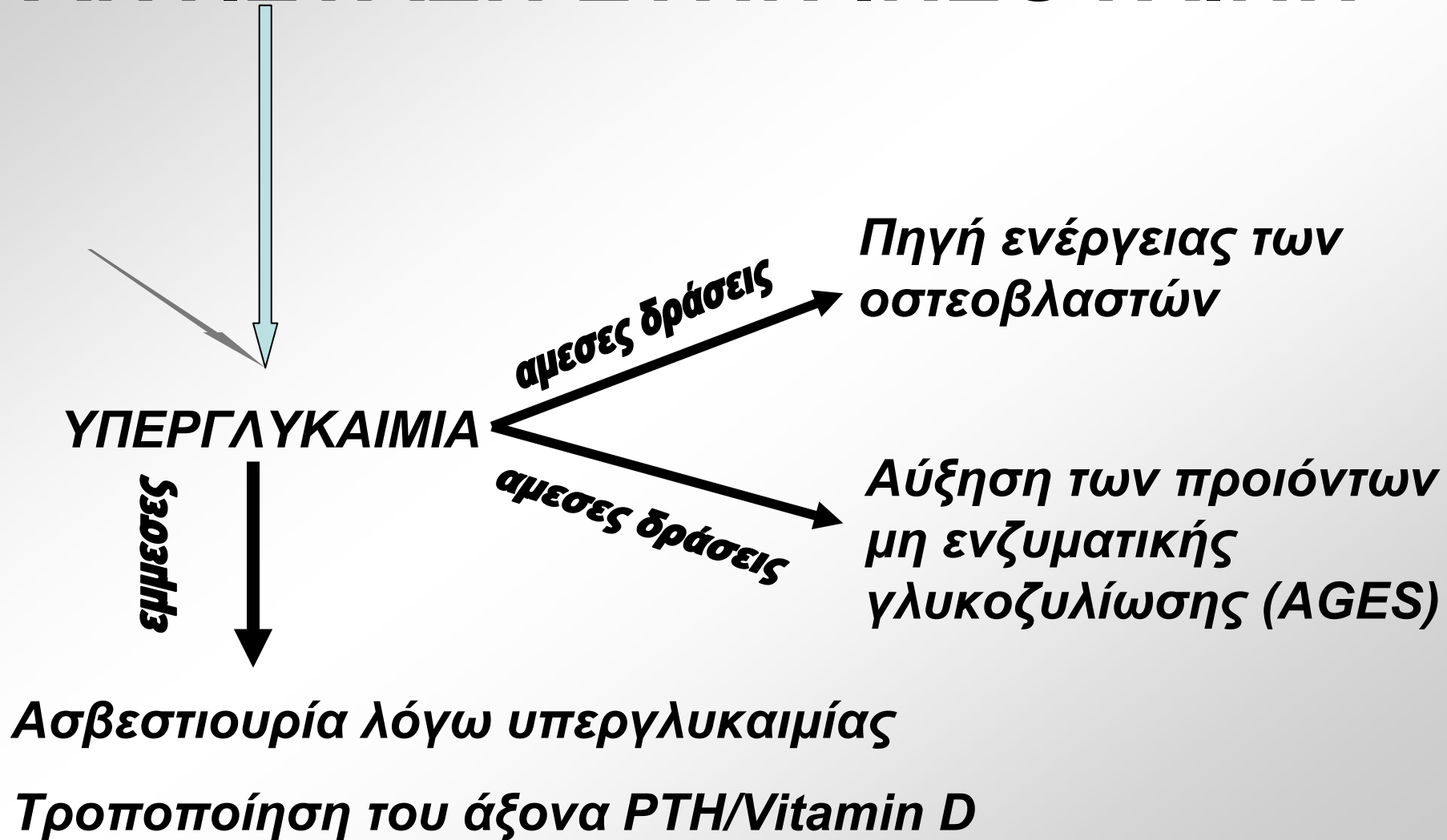
- Άμεση επίδραση της έλλειψης της ινσουλίνης ή της αντίστασης στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία στα οστά και στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών ,
- Επίδραση των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) στις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας,
- Διαταραχή στη παραγωγή των λιποκυτταροκινών και κυτταροκινών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

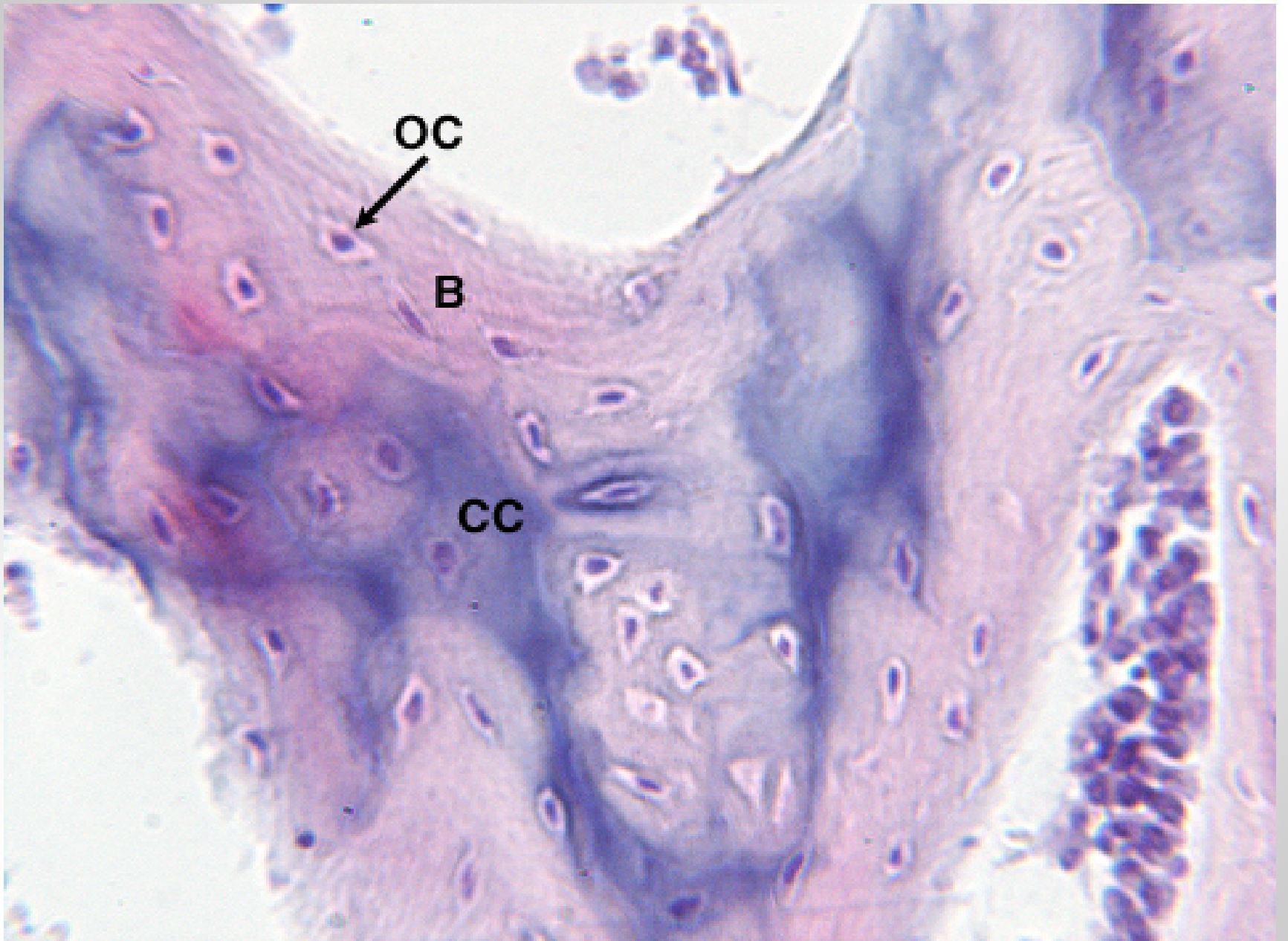
Κύριος υπεύθυνος του προβλήματος ?



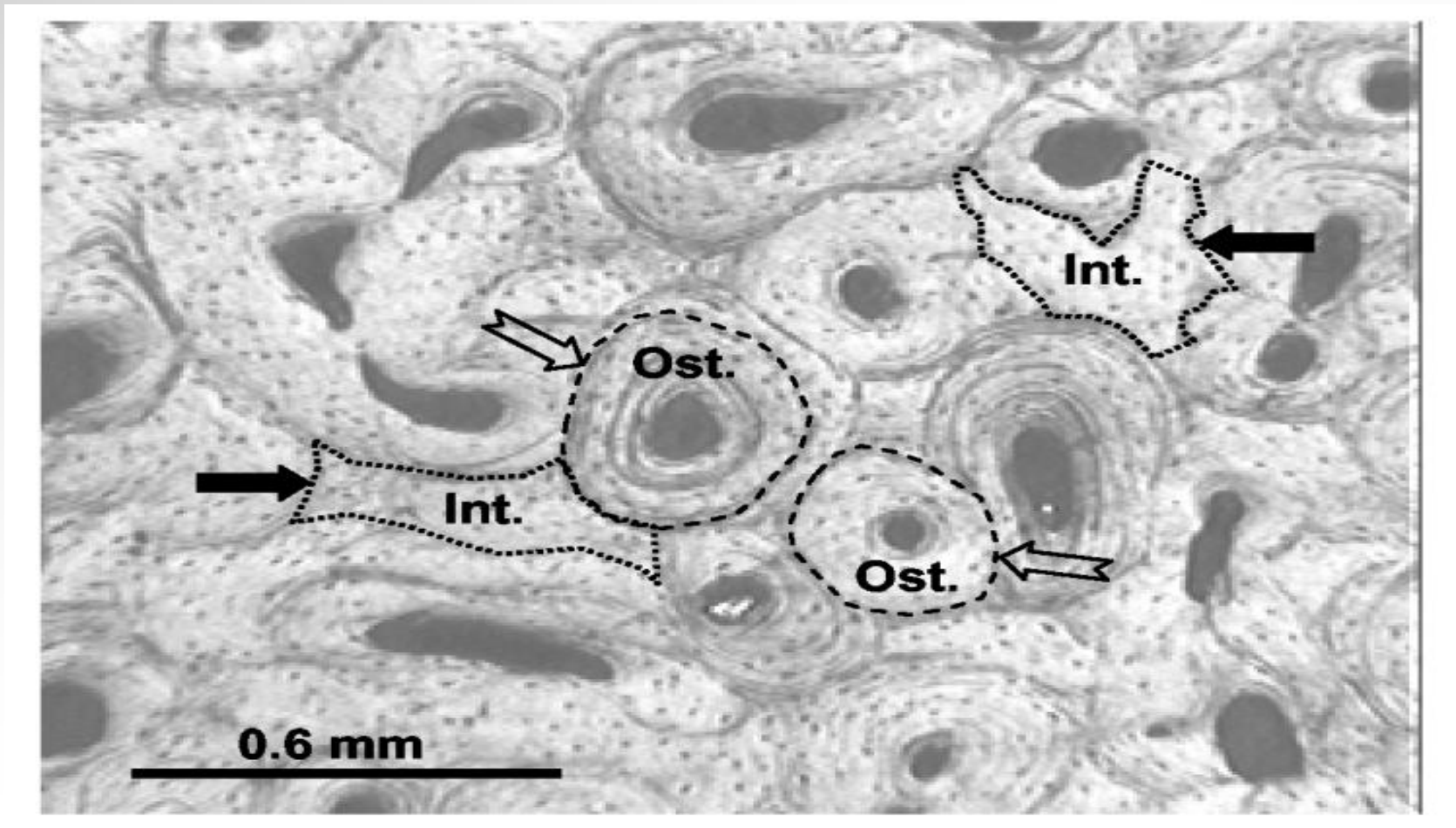
**<< Υπερινσουλιναιμία
Αντίσταση στην ινσουλίνης**

ΥΠΕΡΙΝΣΟΥΛΙΝΑΙΜΙΑ- ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

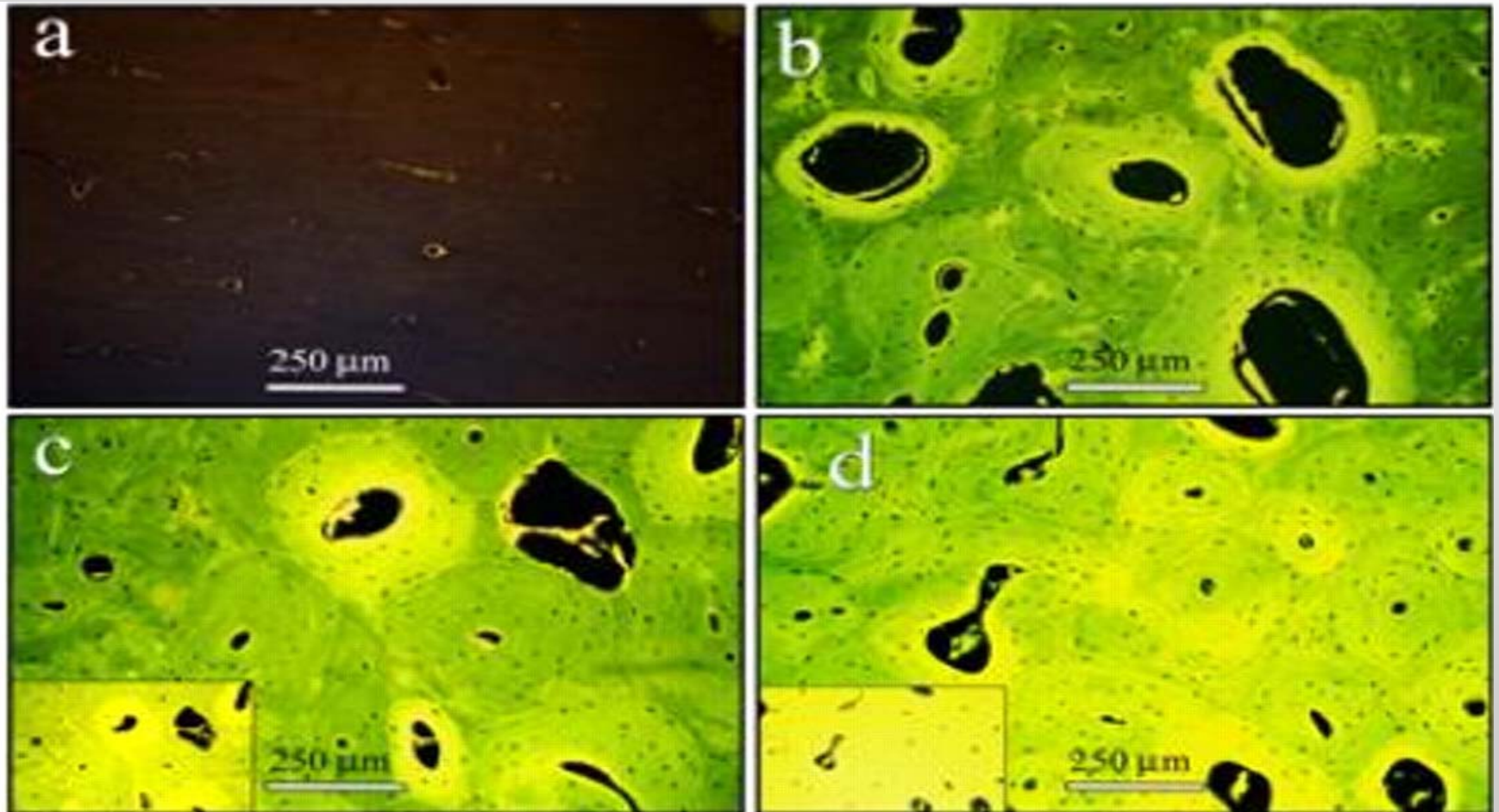




A pictorial representation to identify secondary osteons and interstitial bone regions in human cortical bone: The secondary osteons (hollow arrows) are newly formed bone tissues through bone remodeling process, whereas the interstitial bone regions (solid arrows) are the older tissues formed previously



Sections of *in vitro* glycated bone tissue showing a progressive increase in tissue fluorescence micrographs a–d, taken at auto-exposure, show that the increased incubation period leads to a more homogeneous glycation of cortical bone microstructure. For noting the increase in the level of fluorescence, indicative of AGE accumulation, compare to micrograph b and the insets in micrographs c and d. For the insets, the exposure was set at a fixed value, and micrographs of the sections incubated for 11 and 38 days were taken at that fixed exposure.



Vashishth D, et al .Bone. 2001 Feb;28(2):195-201.

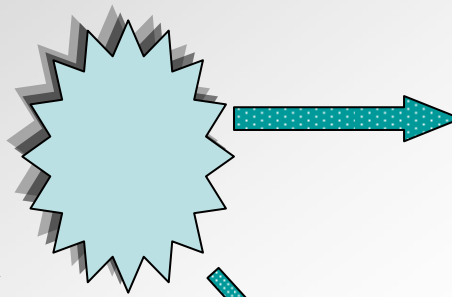
ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Combination of Obesity with Hyperglycemia is a Risk Factor for the Presence of Vertebral Fractures in Type 2 Diabetic Men

Kanazawa et al , Calcif Tissue Int (2008) 83:324–331

.....Combination of obesity with hyperglycemia was a risk factor for VF despite sufficient BMD in diabetic men.

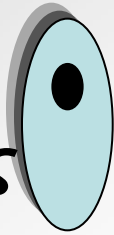
**Μεσεγχυματικό
αρχέγονο κύτταρο**



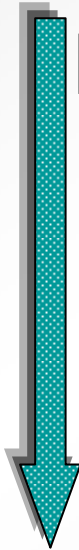
Πολυδύναμο

- ✓ Χονδροκύτταρο
- ✓ Νευρικό κύτταρο
- ✓ Tenocytes

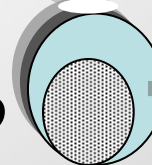
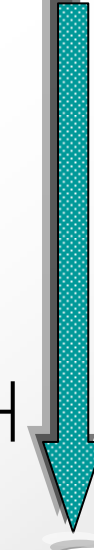
**Προ-
οστεοβλάστης**



**Προ-^{myotubes}
λιποκύτταρο**



οστεοβλάστης



λιποκύτταρο

PPAR γ

WNT

TGF- β

λεπτίνη

οιστρογόνα

Φλεγμονώδεις
κυτταροκίνες

Λεπτίνη

Οιστρογόνα

Αντιπονεκτίνη

Ρεζιστίνη

Πτώσεις και Σακχαρώδης διαβήτης

Ο ΣΔ2 συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πτώσεων

- **Rotterdam Study - de Liefde et al 2005**
Κίνδυνος μη-σπονδυλικού κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν αντιδιαβητική αγωγή : HR= 1,7(1,2-2,5)
- **Women s Health Initiative-Bonds et al 2006**
- **Health Aging and Body Composition Study- Strotmeyer et al 2005**
- **Study of Osteoporotic Fractures- Schwartz et al 2001**

Αλληλεπίδραση λιπώδους-οστίτη ιστού-Κλινικές παρατηρήσεις

ΠΑΧΥΣΑΡΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ



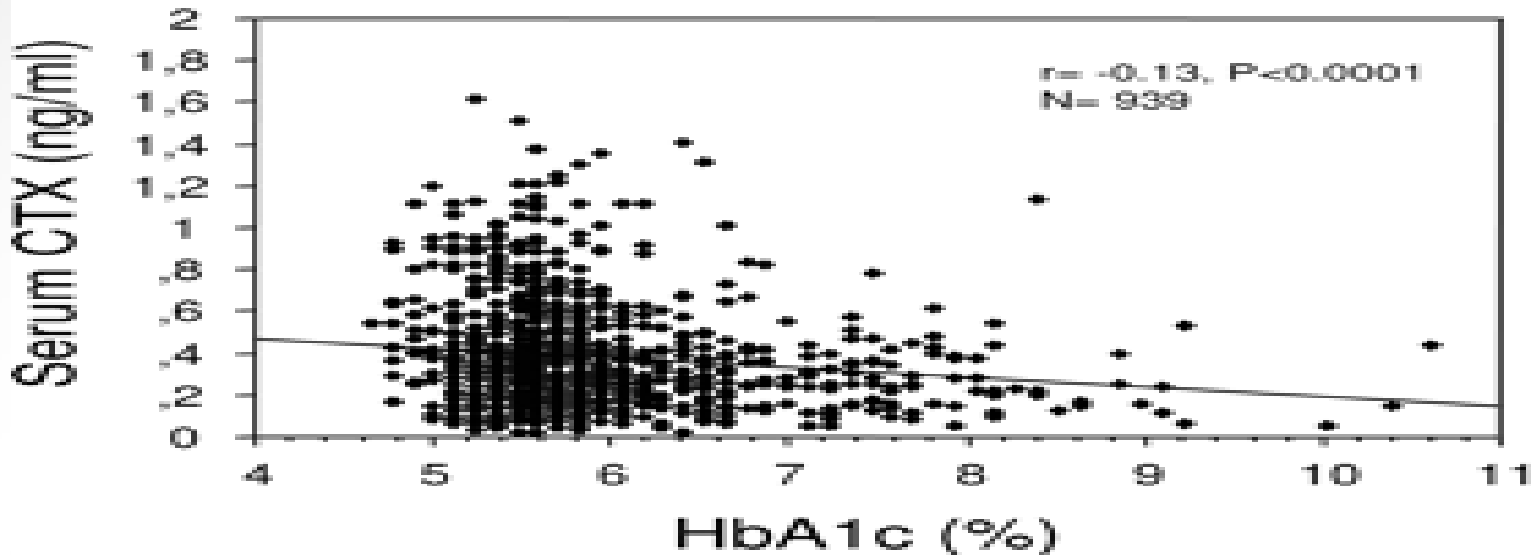
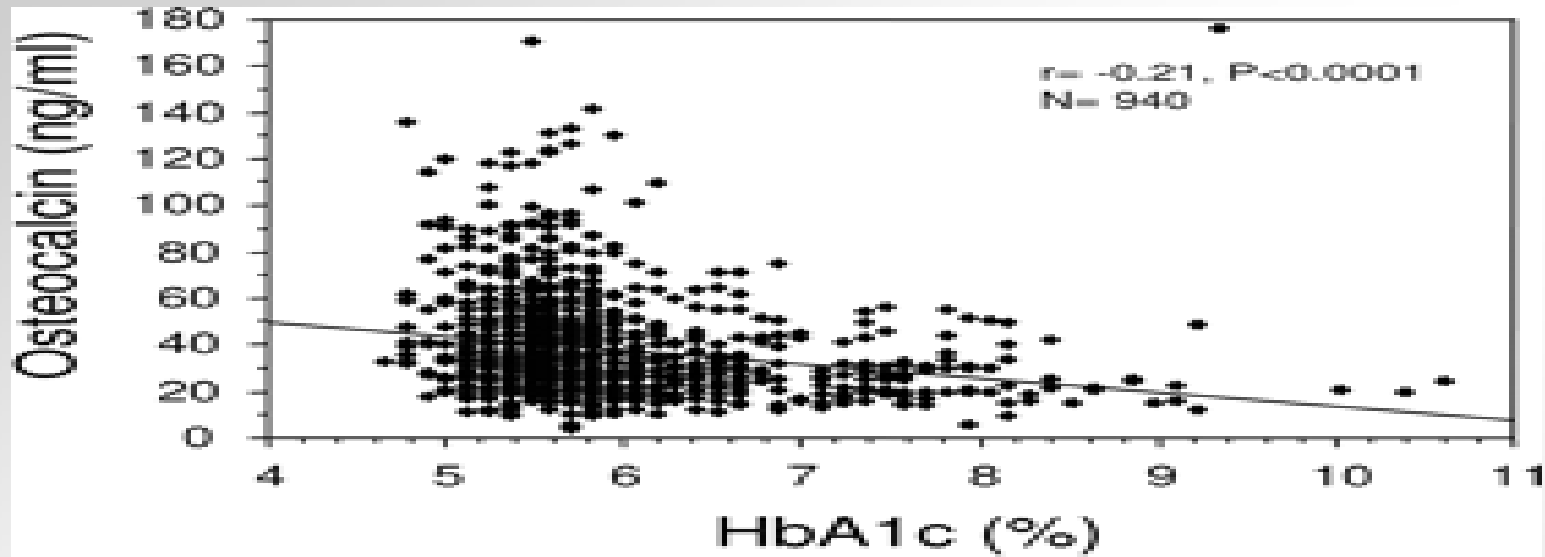
ΔΟΓΜΑ

ΔΕΝ ΕΜΦΑΝΙΖΟΥΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

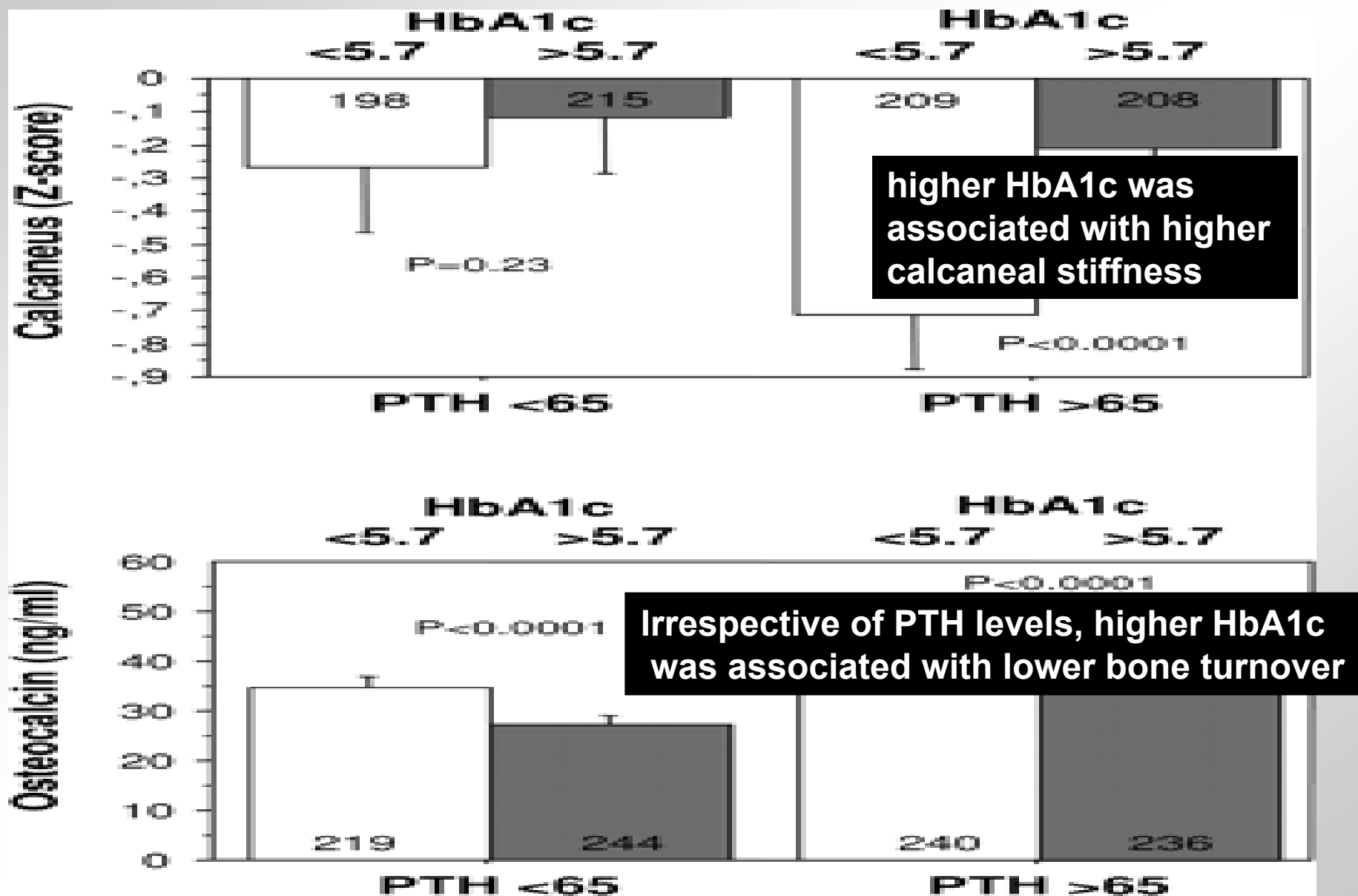
Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μπορεί να προκληθούν από :

- Άμεση επίδραση της έλλειψης της ινσουλίνης ή της αντίστασης στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία στα οστά και 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 της δράσης τους στα οστικά κύτταρα
- Διαταραχή στη νευρομυική / σκελετική συνεργασία.

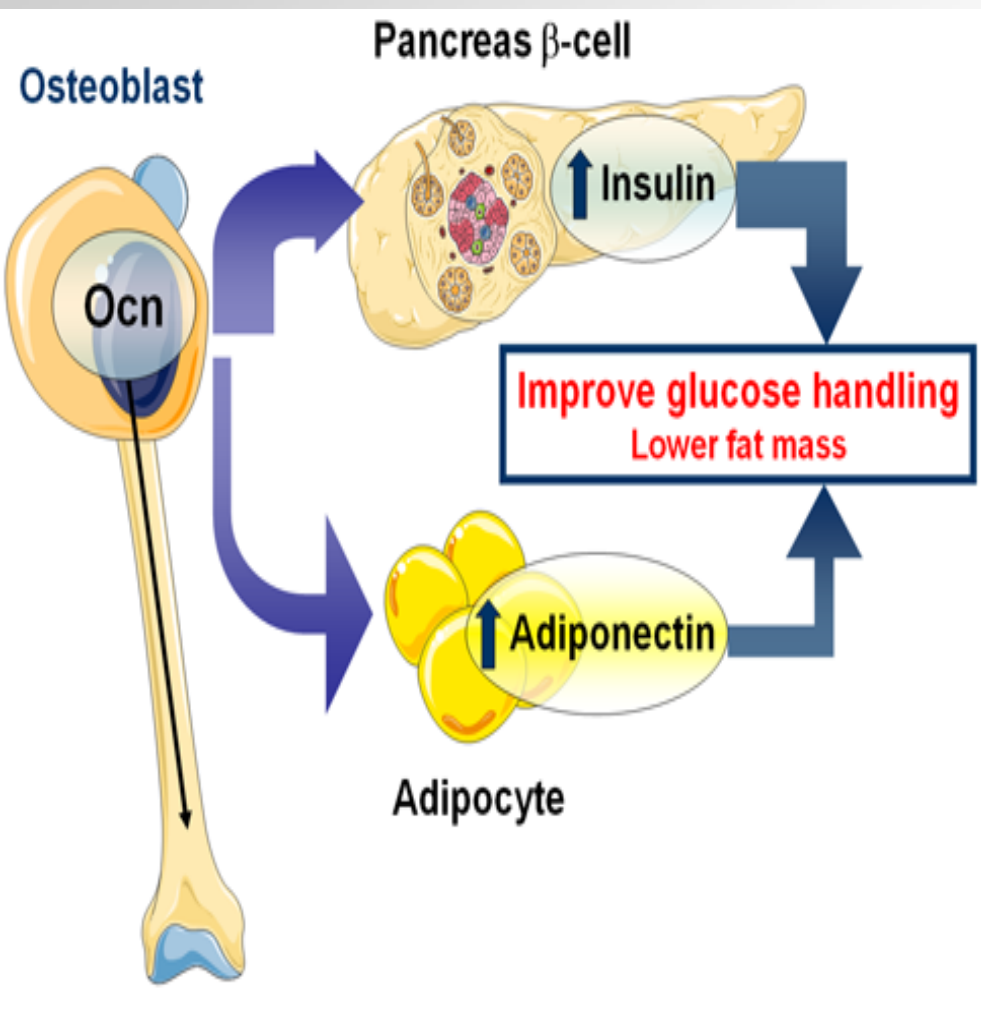
Correlation analyses between HbA_{1c} concentrations and the bone turnover markers osteocalcin and C-terminal telopeptide of type I collagen for the entire study cohort.



The effects of HbA_{1c} levels on calcaneal stiffness (*top*) and osteocalcin measurements (*bottom*) split by the median for PTH (65 pg/ml).



Η οστεοκαλσίνη διαφοροποιεί τη λειτουργία των β-κυττάρων την έκφραση του γονιδίου των λιποκυττάρων και επηρεάζει την εμφάνιση μεταβολικών νόσων στους επίμυες



Η οστεοκαλσίνη συμπεριφέρεται σαν <ορμόνη> που ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και του λιπώδους ιστού σε επίμυες.

Συγκεντρώσεις της OC σε Picomol ελέγχουν την έκφραση των γονιδίων της ινσουλίνης που ρυθμίζουν την ινσουλίνη και τον πολ/σμό των β-κυττάρων , Ενώ, συγκεντρώσεις της ίδιας ορμόνης που φθάνουν τα επίπεδα των nanomols ελέγχουν την έκκριση της αντιπυονεκτίνης από τα λιποκύτταρα.

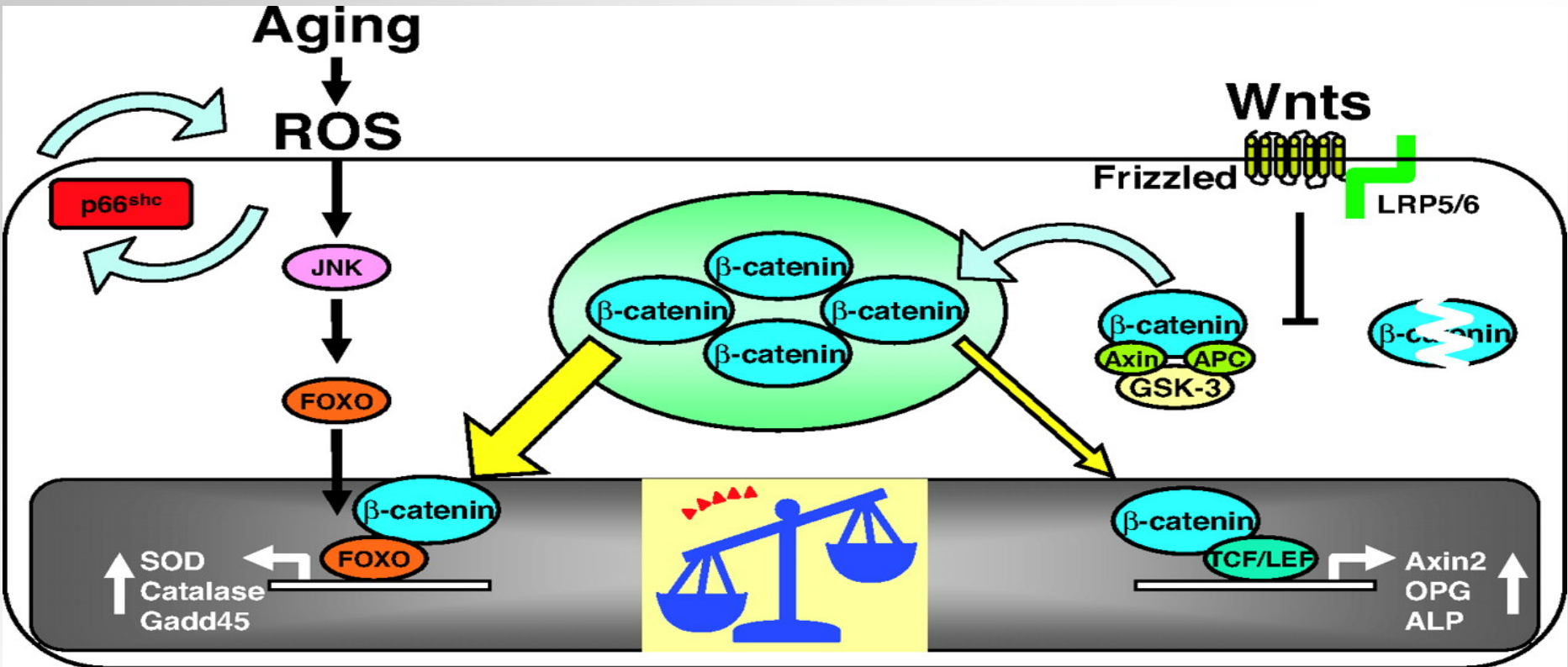
Μακροχρόνια χορήγηση OC σε επίμυες μειώνει σημαντικά την δυσμενή επίδραση της υπερφαγίας και της πλούσιας σε λίπη διαίτας στον ΔΜΣ και στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

Therefore, osteocalcin may be of value in the treatment of metabolic diseases

1. Lee NK et al. Cell. 2007;130:456-469.

2. Ferron M et al. Proc Natl Acad Sci USA. 105: 5266-70, 2008.

The Increase of ROS with Age Antagonizes the Skeletal and Metabolic Effects of Wnt/ β -Catenin by Diverting β -Catenin from TCF- to FOXO-Mediated Transcription



- | | | | |
|----------------|------------------------------|----------------|------------------------------|
| ↓ Ob-genesis | ↓ β -cell mass/insulin | ↑ Ob-genesis | ↑ β -cell mass/insulin |
| ↑ Oc-genesis | ↓ Glucose handling | ↓ Oc-genesis | ↑ Glucose handling |
| ↑ Ob-apoptosis | ↑ Gluconeogenesis | ↓ Ob-apoptosis | ↓ Gluconeogenesis |
| ↓ Bone Mass | ↑ LDL Cholesterol | ↑ Bone Mass | ↓ LDL Cholesterol |
| | ↑ Atherosclerosis | | ↓ Atherosclerosis |
| | ↑ Blood Pressure | | ↓ Blood Pressure |

Osteoporosis

Metabolic Syndrome

Φαίνεται

...ότι με την ηλικία το οξειδωτικό stress ανταγωνίζεται το Wnt signaling, που μπορεί σε μοριακό επίπεδο, να ερμηνεύει κοινό μοριακό μηχανισμό για την εμφάνιση όχι μόνο οστεοπόρωσης αλλά επίσης για την αθηρωμάτωση, την ινσουλινοαντίσταση, και την υπερλιπιδαιμία και μπορεί να αποτελεί κοινό συνδετικό κρίκο με την παχυσαρκία.

ΣΔ1

ΣΔ2

Ενεργοποιημένα Τ
κύτταρα

Ινσουλίνη
αμυλίνη

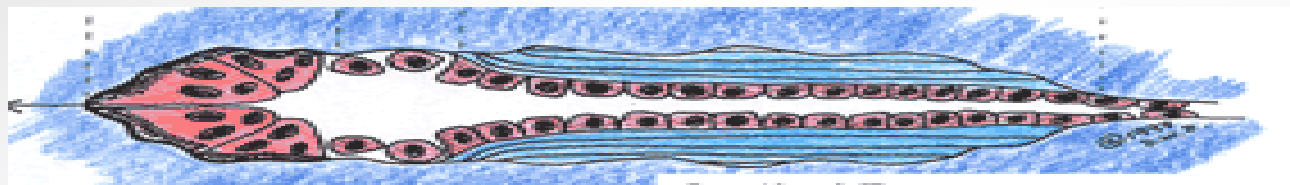
Λιποκύτταρα

IGF-1

ΛΙΠΟΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

RANKL

ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΕΣ



ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΕΣ

ΟΣΤΙΚΗ
ΠΟΙΟΤΗΤΑ

ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

⊕

γλυκόζη

⊖

⊕

Υψηλός κίνδυνος
για πτώσεις

⊕

⊕

Αμφιβληστροειδοπάθεια

Καρδιαγγειακή νόσος

Νευροπάθεια

ΣΔ1 ΚΑΙ ΣΔ2

ΤΥΠΟΥ 1 ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ

Πιθανοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην εμφάνιση μειωμένης οστικής μάζας και αυξημένου κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Φαρμακευτικοί παράγοντες

Αντιυπερτασικά :

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

Υπολιπιδαιμικά :

Αφορούν και τους δύο τύπους του διαβήτη, και 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

Επίδραση της αντιδιαβητικής αγωγής στην οστική μάζα



Bone Fractures and Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetic Patients

Monami et al, Diabetes Care, 2008, volume 31, No 2, 199-203

Σκοπός— Προσδιορισμός του κινδύνου κατάγματος που σχετίζεται με τη χορήγηση ινσουλίνης ή διάφορα υπογλυκαιμικά φάρμακα.

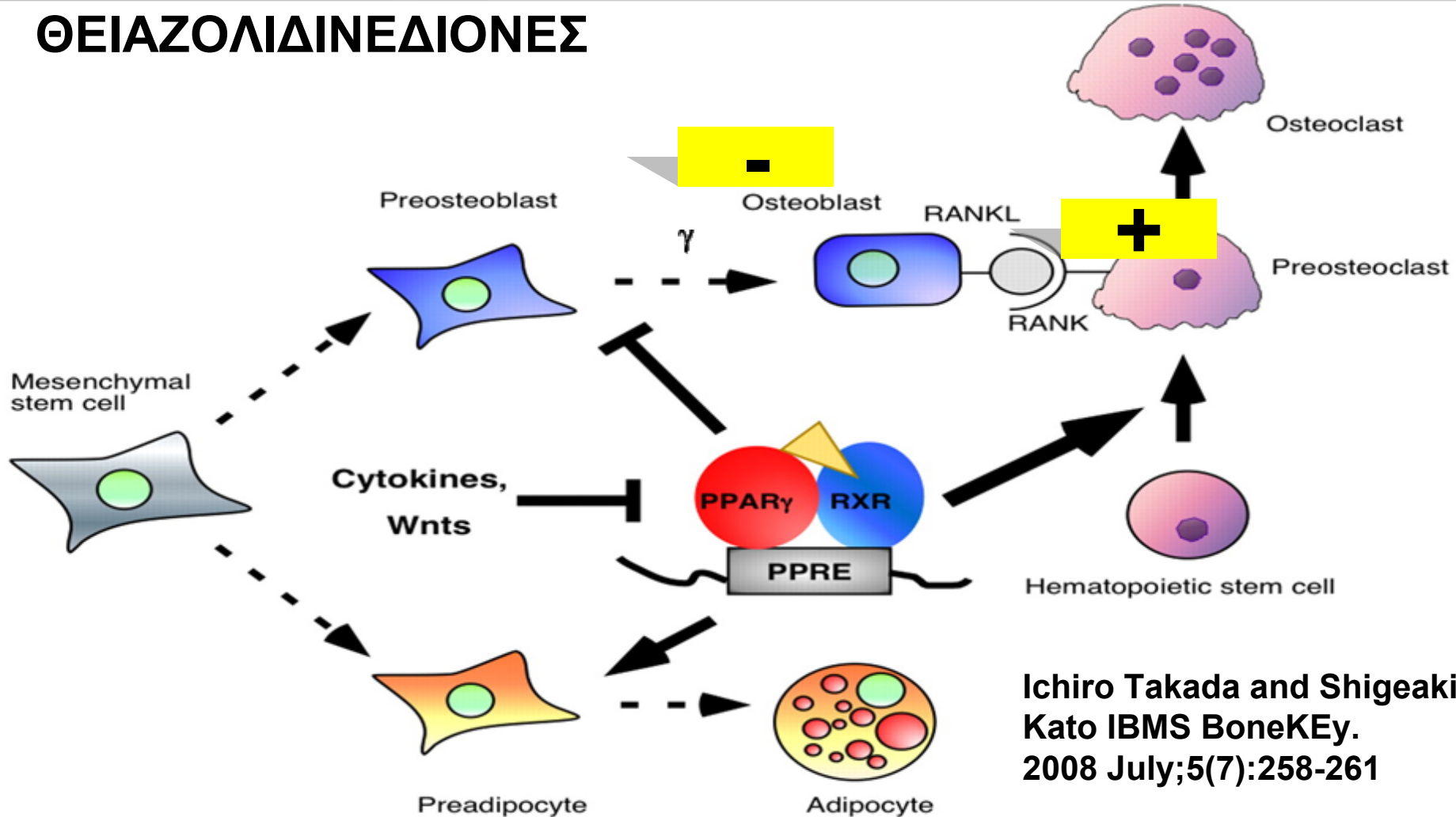
Adjusted ORs, with 95% CI, for bone fractures of exposure to different hypoglycemic drugs in a logistic regression model.

Exposure for at least	Lower	Higher	OR	Lower	Higher	OR
	1.0	10.0	0.1	1.0	10.0	

- Η θεραπεία με μετφορμίνη δε συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο κατάγματος, εύρημα που στηρίζει την άποψη ότι η αρνητική δράση των TZDs οφείλεται σε ειδική δράση που ασκούν οι τελευταίες στον οστικό μεταβολισμό.
- Η θεραπεία με TZDs σχετίζεται με μειωμένη BMD και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στους ασθενείς με ΣΔ2
- Η παρούσα χορήγηση ινσουλίνης αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος, ενώ η μακροχρόνια θεραπεία με ινσουλίνη δε φαίνεται να επηρεάζει την οστική αντοχή.

Ο PPAR- γ αναστέλλει την οστεοβλαστογένεση και προάγει την οστεοκλαστογένεση. Κυταροκίνες όπως IL-1, TNF- και Wnt μηνύματα καταστέλλουν τη επανερργοποίηση του PPAR- γ

ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ



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

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

Fractures were an unexpected adverse event	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).

Meta-analysis of fractures in randomized controlled trials of thiazolidinedione versus control

A. Fractures overall

Study	No. of fractures		Odds ratio (95% CI)
	Thiazolidinedione	Control	
Kahn et al. ²³	92/1456	108/2895	1.74 (1.31–2.32)
Dormandy et al. ²⁴	74/2605	60/2633	1.25 (0.89–1.77)



Clinicians should reconsider the use of thiazolidinediones in women with type 2 diabetes. This is in accordance with the updated guidelines of the United Kingdom National Institute of Clinical Excellence. The guidelines state: "Do not commence or continue a thiazolidinedione in people who have evidence of heart failure, or who are at higher risk of fracture." Regulatory agencies should restrict the use of thiazolidinediones in women with diabetes who are at risk for fractures.

Overall 64/3064 95/3937 1.00 (0.73–1.39)



Loke, Y. K. et al. CMAJ 2009;180:32-39

Κλινικές προοπτικές....

- Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με TZDs φαίνεται ότι εμφανίζουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο κατάγματος κυρίως στα άκρα.
- Οι άνδρες και οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ2 , σε αγωγή με TZDs , δε φαίνεται να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για κάταγμα οποιοδήποτε τύπου ,αλλά φαίνεται ότι οι άνδρες έχουν απώλεια οστικής μάζας.
- Δεν υπάρχουν ακόμη κλινικές μελέτες με τις οποίες αποδεικνύεται μείωση των καταγμάτων ή της οστικής απώλειας μετά τη χορήγηση των κλασσικών αντί-οστεοπορωτικών φαρμάκων
- Η κλινική σημασία του αυξημένου κινδύνου κατάγματος των άπω άκρων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και της οστικής απώλειας στους άνδρες που λαμβάνουν TZDs δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί
- Με δεδομένο, την έλλειψη κλινικών δεδομένων, συστήνεται προσοχή στη χορήγηση των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με ΣΔ2

Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

- **Άμεσες - οφειλόμενες στο ΣΔ**

Τύπου 1 ΣΔ

Αρρυθμιστος 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

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

Συμπερασματικά

- ✓ 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 αφορούν τον αυξημένο κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα παρά το γεγονός ότι εμφανίζουν αυξημένη οστική μάζα σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ1 .
- ✓ Η οστική ανακατασκευή μπορεί να επηρεάζεται από τις επιπλοκές του διαβήτη.
- ✓ Ο κίνδυνος κατάγματος στους διαβητικούς ασθενείς αυξάνεται από τις πτώσεις που οφείλονται σε οπτικές διαταραχές, νευροπάθεια ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.
- ✓ Εντοπισμένη οστική απώλεια συσχετίζεται με τη διαβητική νευροπάθεια και μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος στο άκρο πόδι ή στην ποδοκνημική άρθρωση.
- ✓ Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να εκτιμάται η οστική μάζα.
- ✓ Θεραπευτική παρέμβαση αποτελεί το κλειδί στην πρόληψη των καταγμάτων , βελτιώνοντας την οστική μάζα, οστική αντοχή και μειώνοντας τον κίνδυνο των πτώσεων .