

13.01.2018 r.
hotel andel's Łódź

Echa ASBMR
2017



Cukrzyca a osteoporoza

Magdalena Walicka

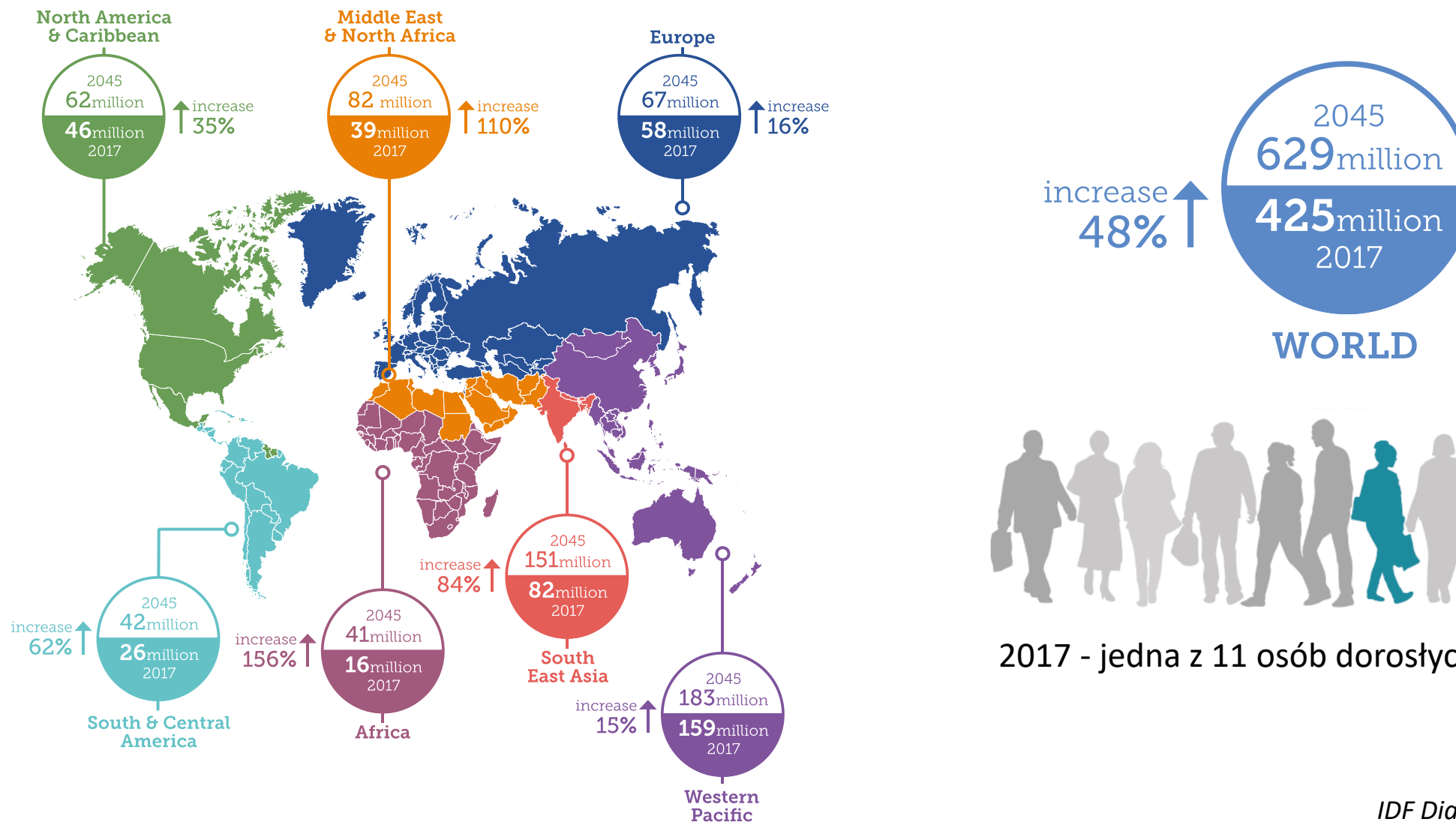
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii

CSK MSWiA w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Edward Franek

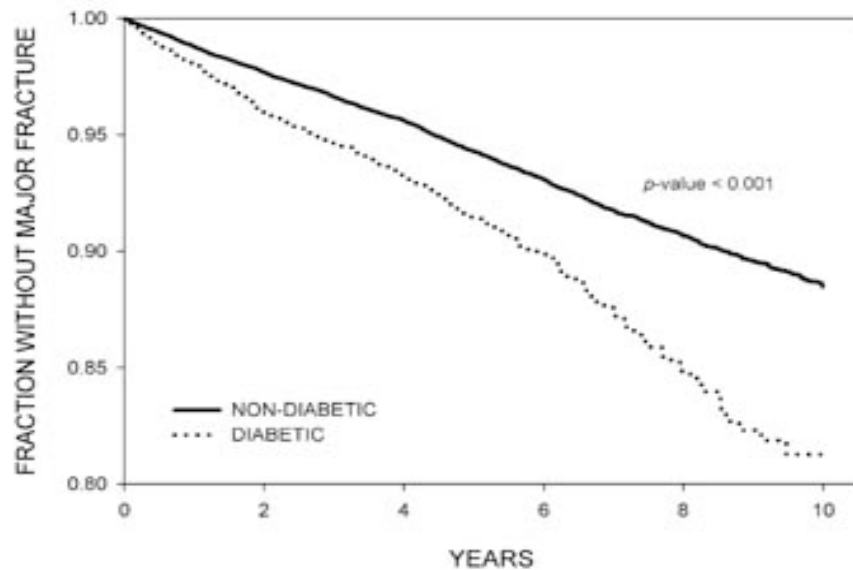


Cukrzyca epidemiologia i prognozy (lata 2017-2045)

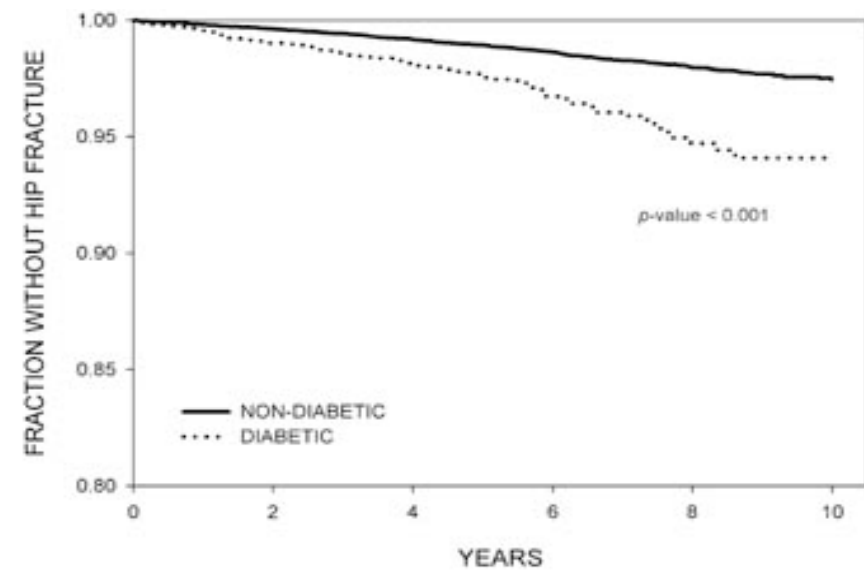


Główne złamania osteoporotyczne i złamania biodra u osób z cukrzycą i bez cukrzycy

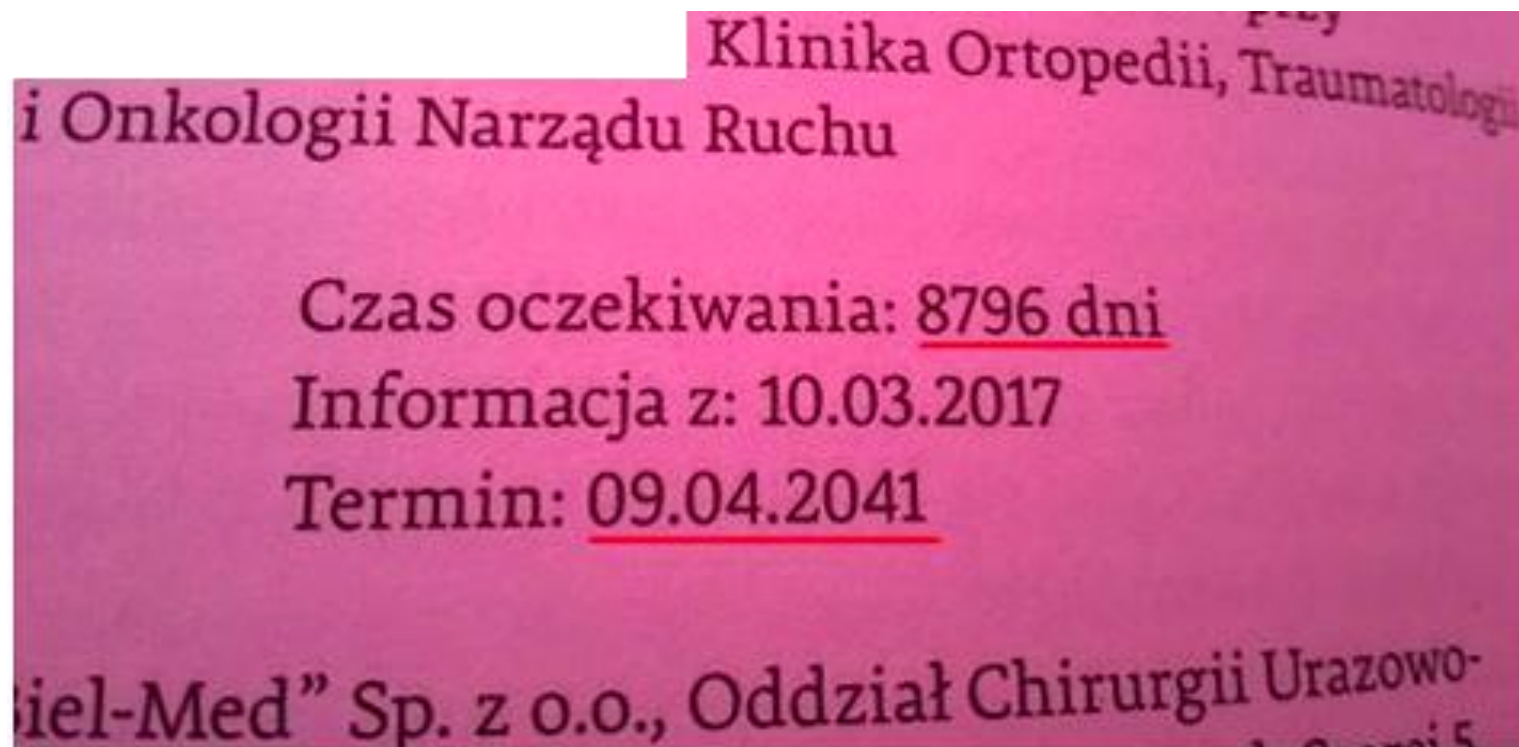
Główne złamania osteoporotyczne



Złamania biodra



Czas oczekiwania na świadczenia z zakresu ortopedii i traumatologii narządu ruchu...



Diabetes and osteoporosis...



METABOLIC/

ORGAN

WBC

RBC

HGB

Hct

$\times 10^3$

$\times 10^6$

6.8

4.92

4.8

4.20

10.9

5.4

Główne typy cukrzycy (DM)



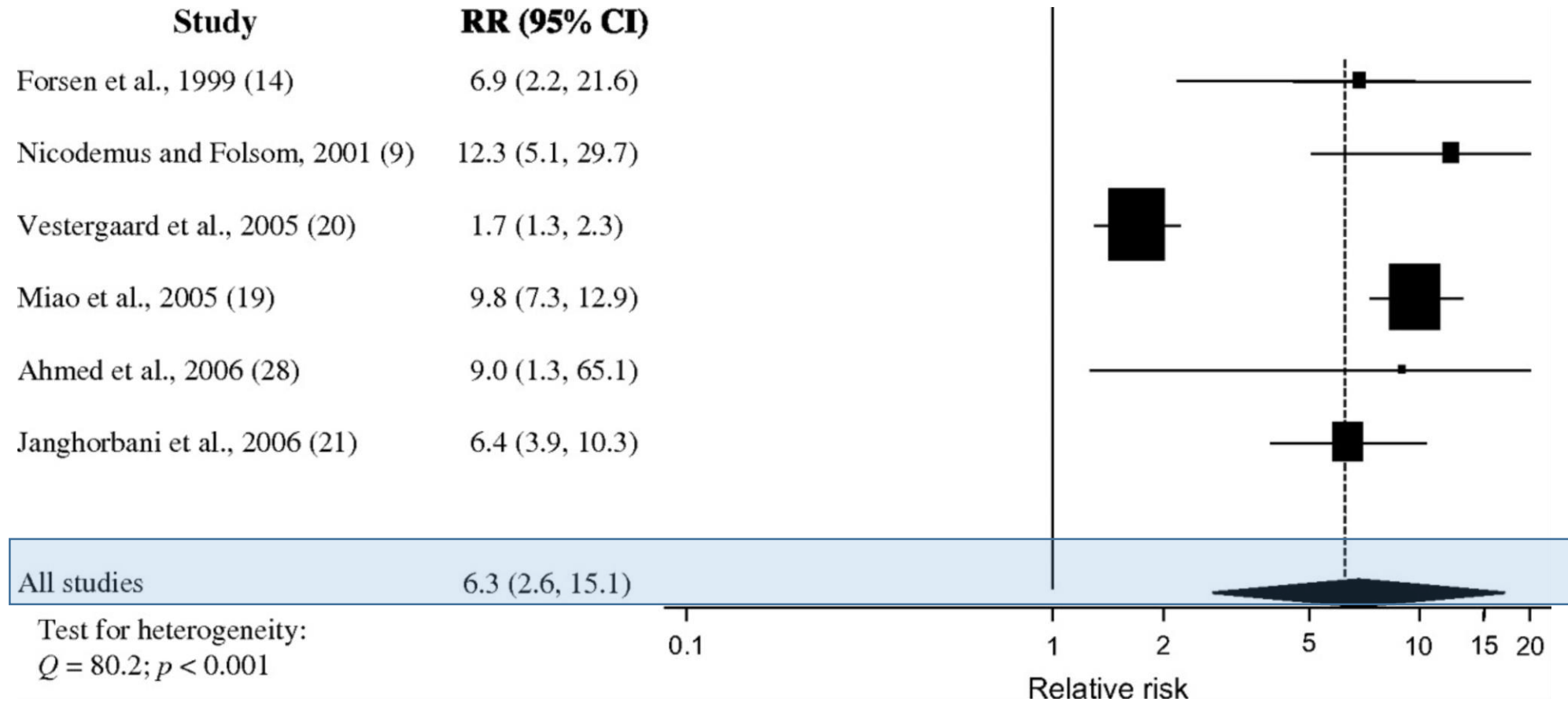
**Bezwzględny niedobór
insuliny**



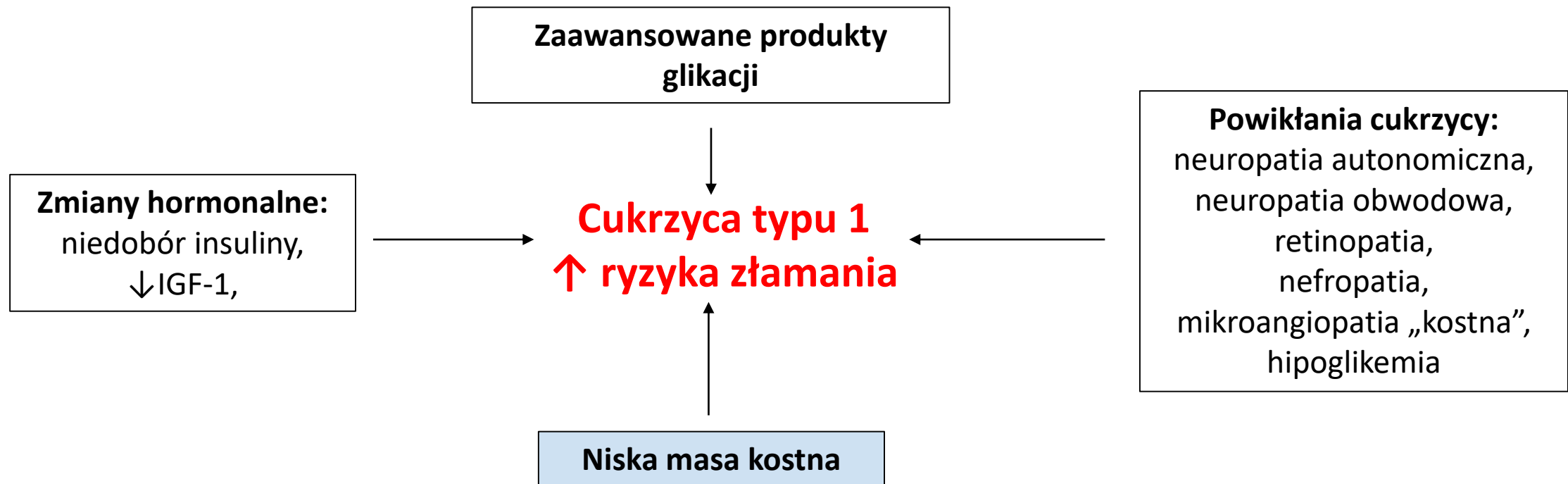
**Insulinooporność
Względny niedobór
insuliny**



Cukrzyca typu 1 - ryzyko złamania biodra w badaniach kliniczno-kontrolnych i kohortowych



Czynniki powodujące wzrost ryzyka złamań w cukrzycy typu 1



BMD u pacjentów z cukrzycą typu 1

	Type 1 diabetic patients	Control subjects	P
n	175	151	
Age (years)	32.8 ± 8.4 (18–53)	32.6 ± 4.5 (20–45)	0.77
BMI (kg/m ²)	24 ± 3.7 (17.8–37.9)	24.3 ± 3.8 (19.0–40.8)	0.47
Males/females	71/104 (40.6/59.4)	66/85 (43.7/56.3)	0.57
Diabetes duration (years)	13 ± 8.4 (0.5–44)	—	—
Age at diabetes diagnosis (years)	19.8 ± 9.2 (1–44)	—	—
DID (units/kg)	0.7 ± 0.2 (0.1–1.5)	—	—
HbA _{1c} (%)	8.3 ± 1.16 (4.4–12.3)	—	—
ClCr (mL/min)	97.24 ± 31.7 (28.1–223.57)	—	—
LS-BMD (Z score)	−0.11 ± 1.2 (−3.49 to 5.04)	0.59 ± 1.0 (−2.2 to 3.6)	<0.0001
Low LS-BMD (n)	46 (26.3)	14 (9.3)	<0.0001
F-BMD (Z score)	−0.32 ± 1.4 (−3.9 to 6.26)	0.63 ± 1.0 (−2.6 to 3.5)	<0.0001
Low F-BMD (n)	58 (33.1)	12 (7.9)	<0.0001
Neuropathy (yes/no)	111/64 (63.4/36.6)	—	—
Retinopathy (yes/no)	91/84 (52/48)	—	—
Nephropathy absent	89 (50.9%)	—	—
AER 30–300 mg/day	56 (32%)	—	—
AER > 300 mg/day	30 (17.1%)	—	—

Data are means ± SD (range) or means ± SD (%) unless otherwise indicated. Z score: SD units (Z values) in relation to our age-matched reference population. AER, albumin excretion rate.

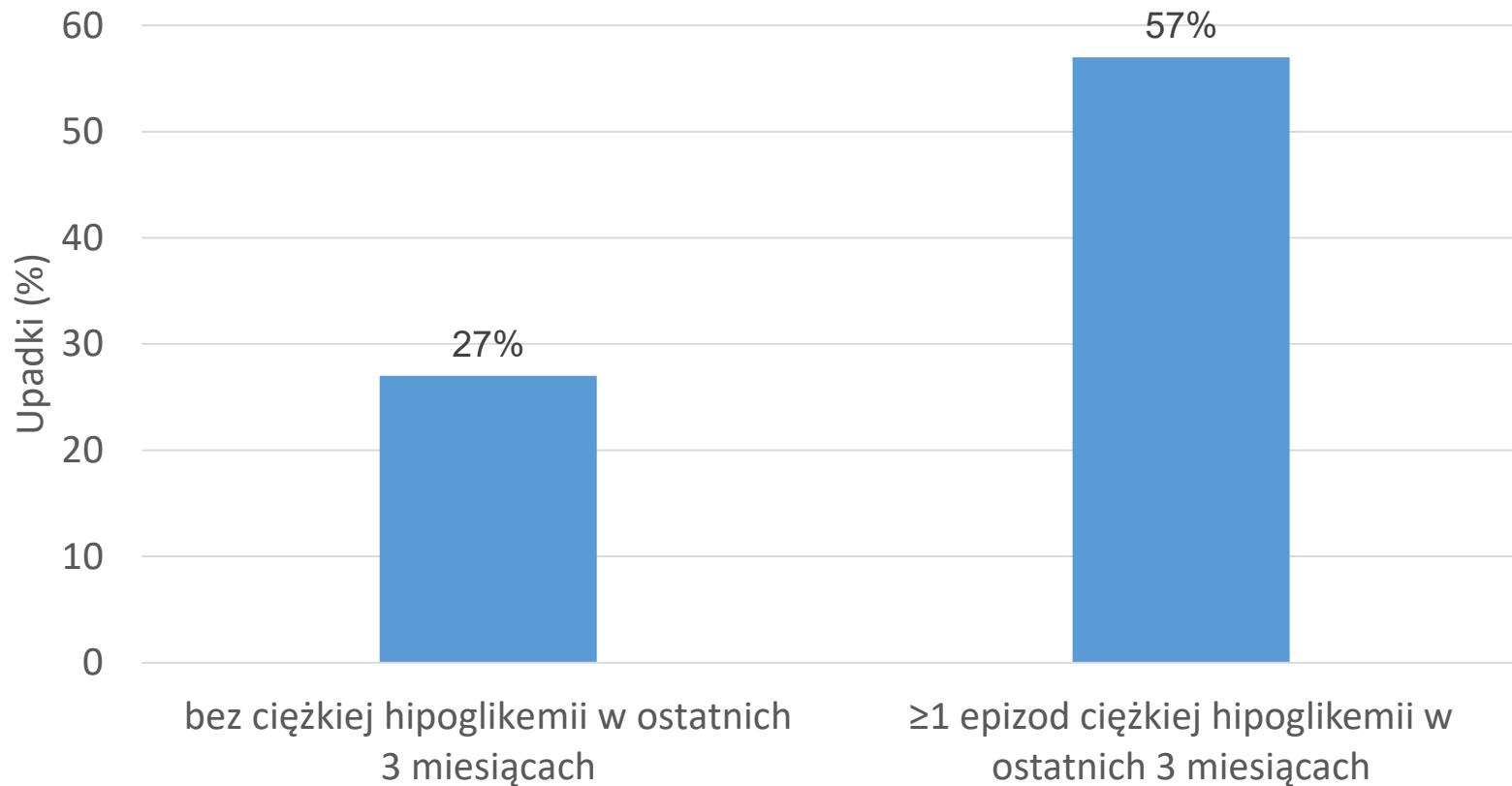
Złamania u dorosłych z cukrzycą typu 1 (T1D Exchange Clinic Registry)

756 dorosłych z cukrzycą typu 1: 48% złamanie po rozpoznaniu cukrzycy (24% stopa/kostka, 21% ręka/nadgarstek, 12% strzałka/piszczel, 3% biodro/miednica, 3% kręgi)

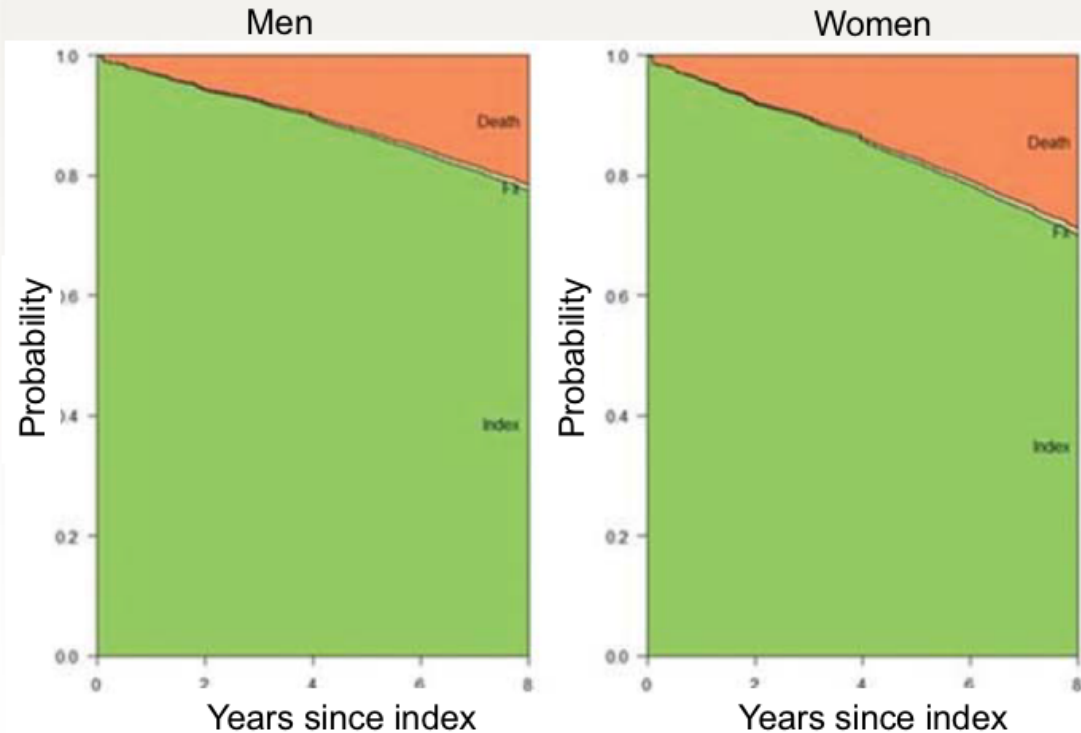
	złamania	bez złamań
Wiek (lata)	43±16	36±14
Czas trwania cukrzycy (lata)	28±14	20±12
Rozpoznanie cukrzycy przed osiągnięciem szczytowej masy kostnej (%)	79	71
osteoporoza lub osteopenia u co najmniej jednego rodzica (%)	22	10
Retinopatia (%)	27	14
Neuropatia (%)	22	14
Leczenie osteoporozy lub osteopenii (%)	8	2
Suplementy VD i Ca (%)	63	50

Ciężka hipoglikemia jest związana ze zwiększoną częstością upadków u pacjentów z cukrzycą typu 1

435 pacjentów z cukrzycą typu 1: 29% upadek w ostatnich 12 miesiącach (42% upadek w domu, 44% uraz, 24% wymagało interwencji medycznej, 10% złamanie)



Związek między DM2, złamaniem biodra i śmiertelnością po złamaniu biodra (a multi-state cohort analysis)



Reproduced with permission from the American Society for Bone and Mineral Research

Death

Adjusted HRs:
fracture-free death;
men 1.40 [1.35-1.45];
women 1.86 [1.79-1.94]

Fracture

HRs for hip fracture:
men 1.30 [1.13-1.49];
women 1.50 [1.38-1.62]

Index

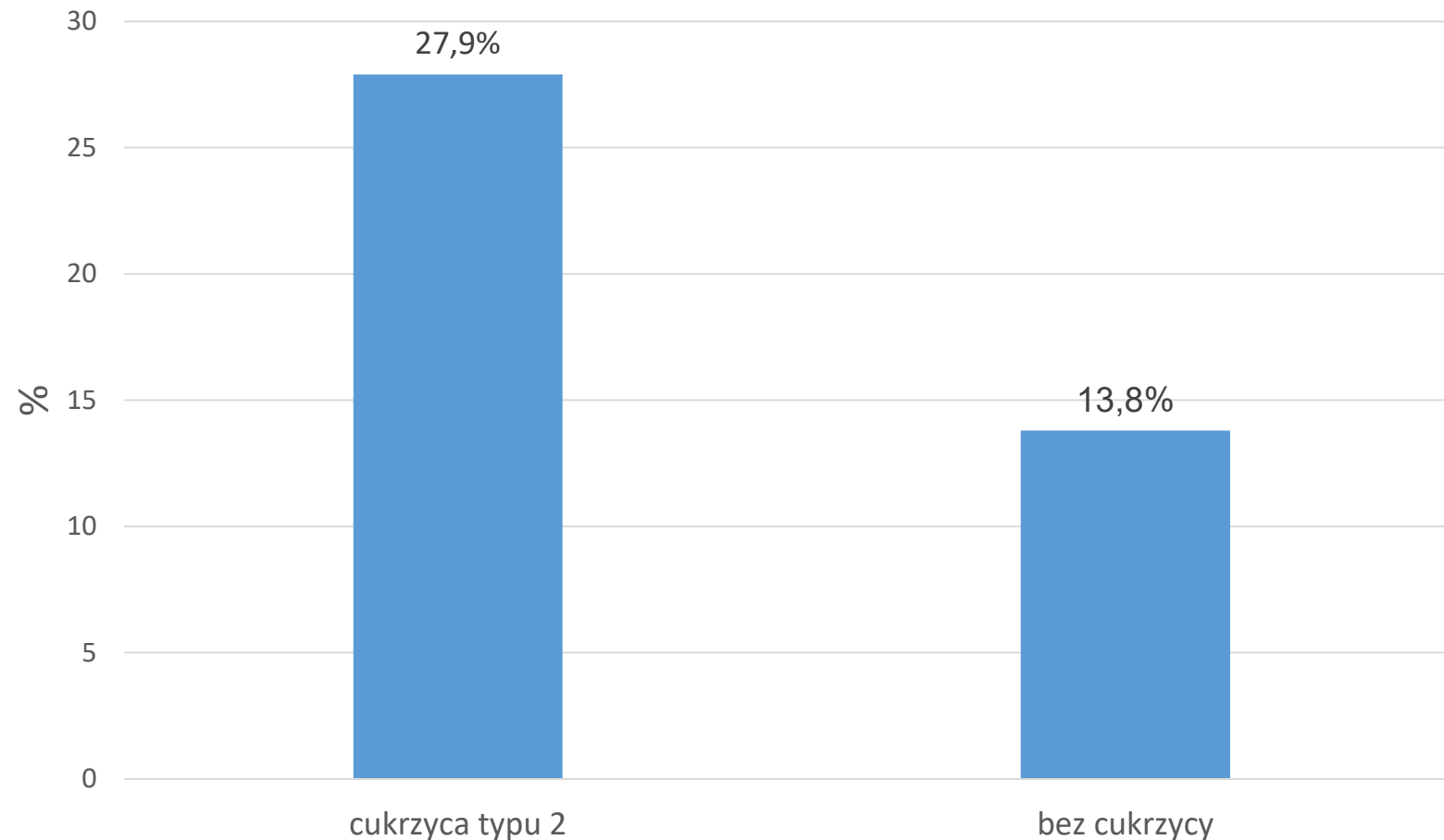
HRs for post-hip fracture
mortality estimated at
Men 1.30 [1.05-1.62];
Women 1.69 [1.42-2.01]

cukrzyca typu 2 - 44796
pacjentów
kontrola (matched) – 81221
pacjentów
53% kobiety,
średni wiek 72 lata
obserwacja 8-letnia

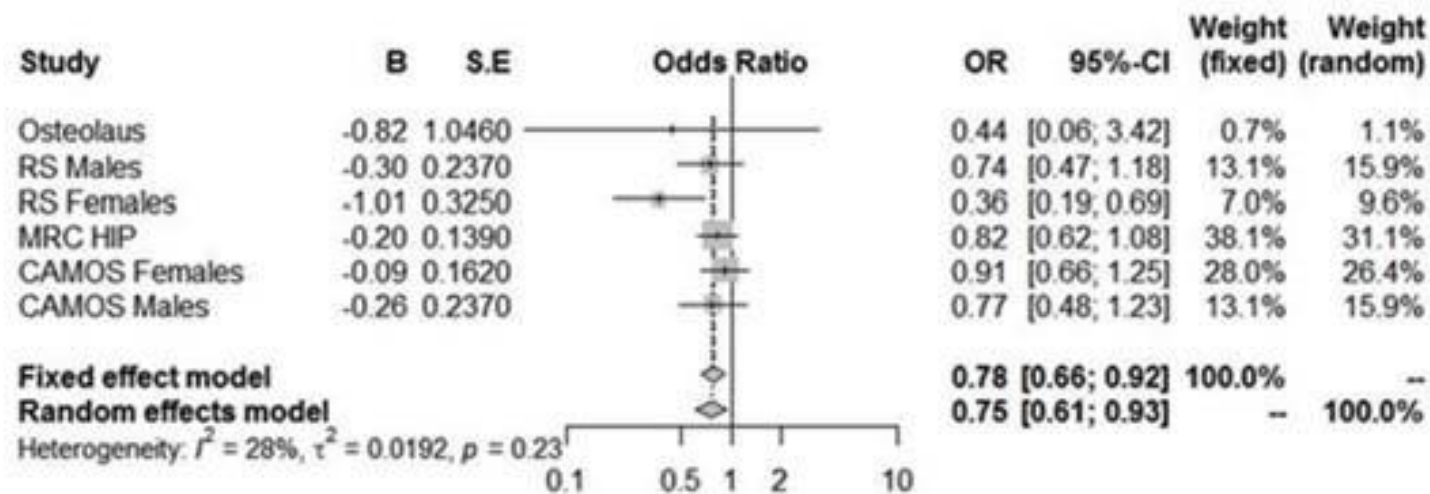
CONCLUSION

T2DM patients are at a 30% (men) to 50% (women) increased risk of hip fracture, and at a 30% (men) to 70% (women) risk of dying after suffering such a hip fracture.

Częstość złamań kręgowych u pacjentów hospitalizowanych z DM2 i bez DM



Cukrzyca typu 2 jest związana z mniejszą częstością złamań kręgowych: metaanaliza badań prospektywnych



Osteolaus n=1410

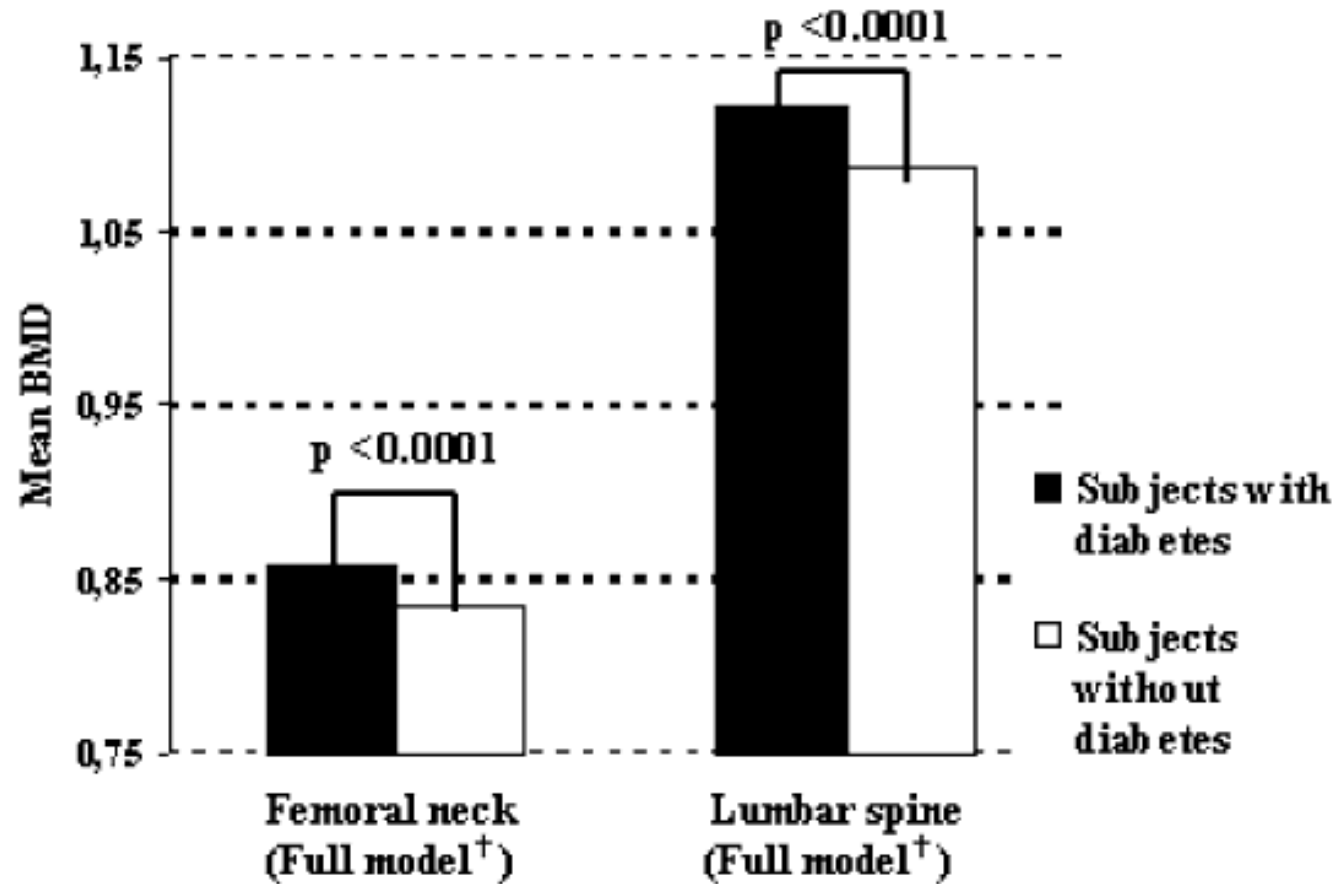
Rotterdam Study (RS) n=5874

MRC HIP n=5165

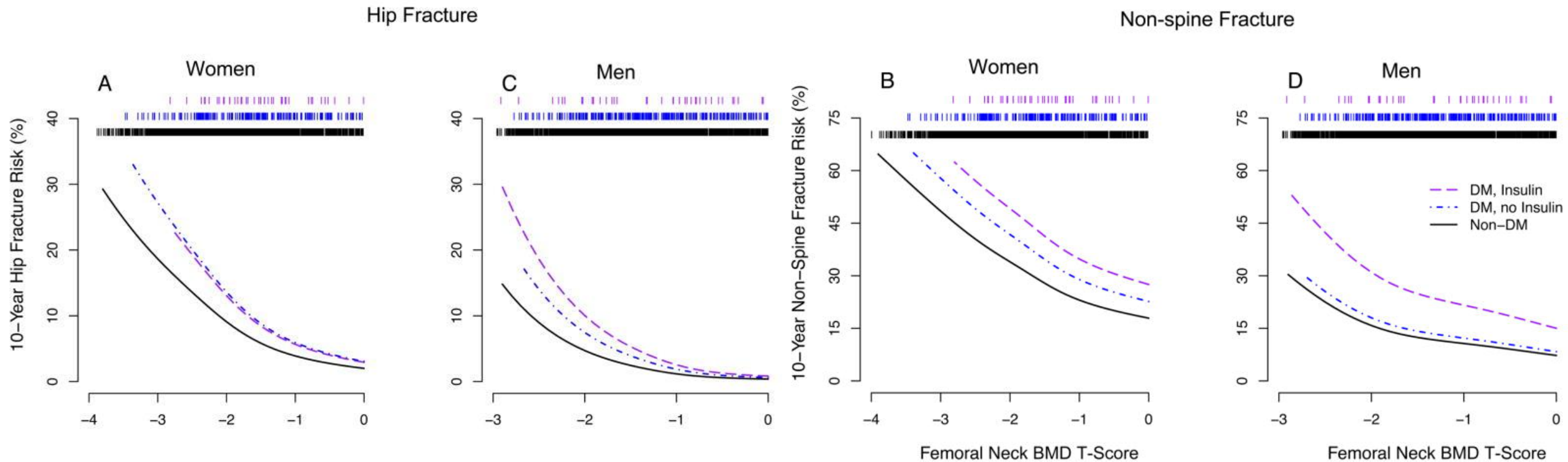
Camos Study n=7753

20202 uczestników w tym 1243 (6.1%) z T2D

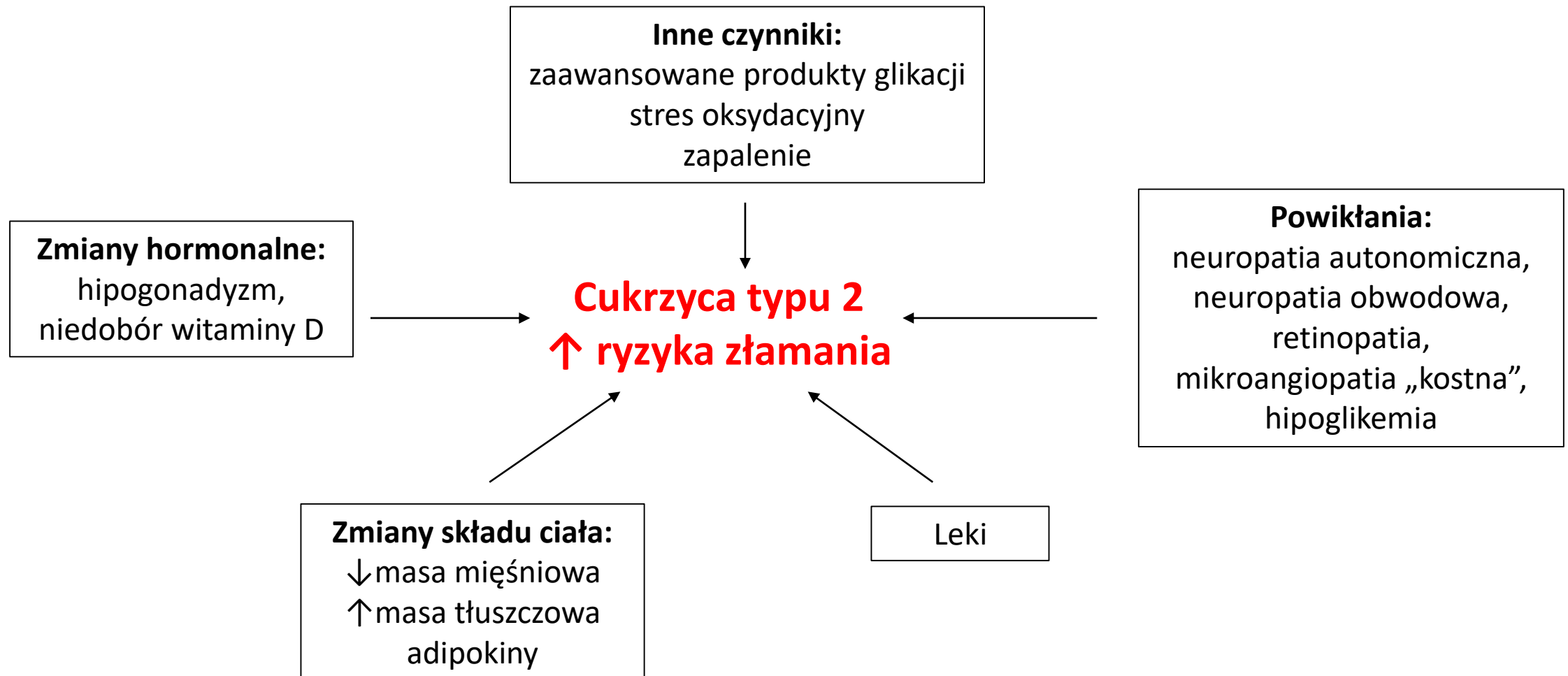
Średnia BMD w zakresie szyjki kości udowej i kręgosłupa lędźwiowego u pacjentów z DM2 i bez DM



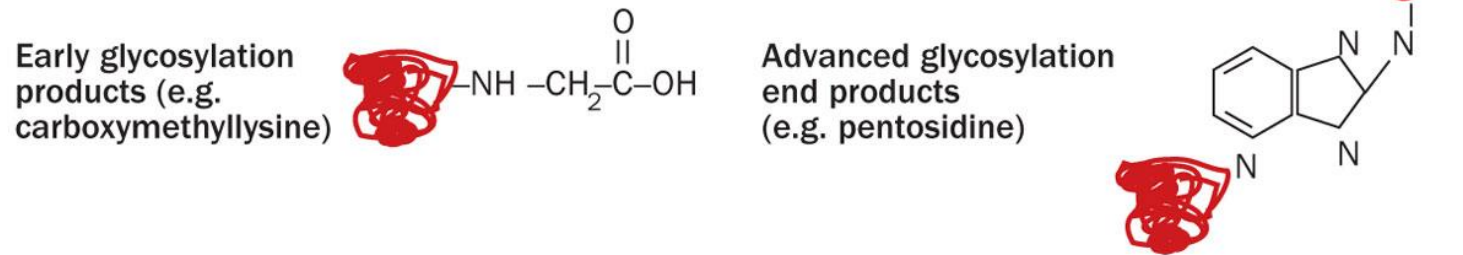
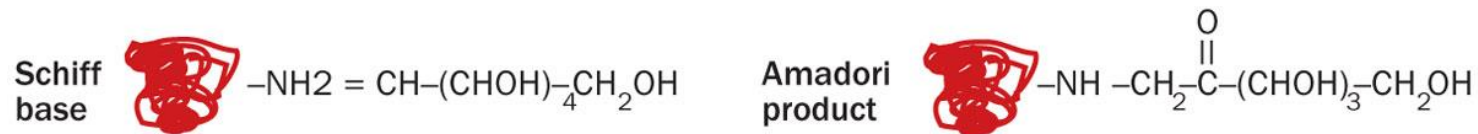
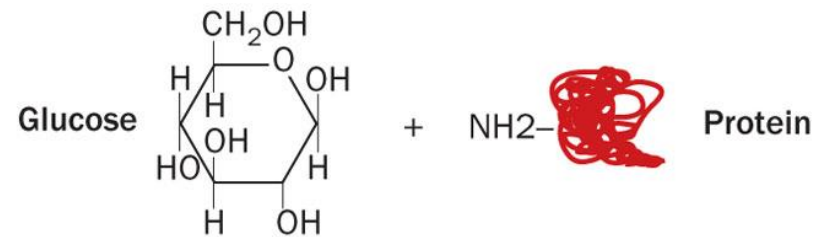
Związek między BMD szyjki kości udowej a ryzykiem złamania u osób 75 letnich z i bez DM2



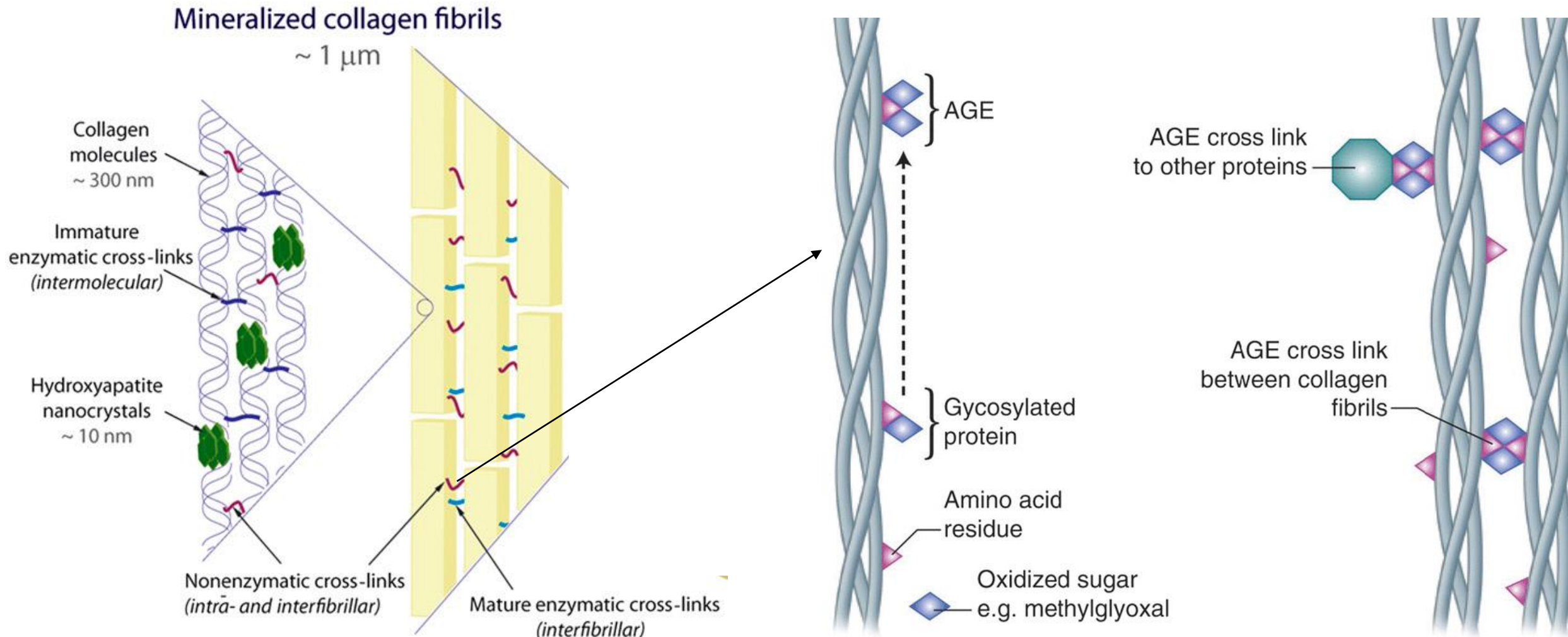
Czynniki powodujące wzrost ryzyka złamań w cukrzycy typu 2



Hiperglikemia ➡ tworzenie zaawansowanych produktów glikacji (AGEs)



Tworzenie AGE na włóknach kolagenowych oraz nieenzymatycznych połączeń między włóknami kolagenowymi



Markery obrotu kostnego u mężczyzn z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej

	Normoglikemia (n=664)	IFG (n=364)	P	Cukrzyca (n=101)	P
nieskorygowane					
ln(CTx)(ng/L)	5,83(5,79-5,87)	5,69(5,64-5,75)	<0,001	5,57(5,47-5,67)	<0,001
ln(P1NP)(μg/L)	3,66(3,63-3,70)	3,56(3,51-3,61)	0,002	3,43(3,33-3,53)	<0,001
skorygowane względem wieku					
ln(CTx)(ng/L)	5,81(5,77-5,85)	5,72(5,66-5,77)	0,010	5,63(5,52-5,73)	0,001
ln(P1NP)(μg/L)	3,64(3,60-3,68)	3,58(3,53-3,63)	0,002	3,49(3,39-3,59)	0,003

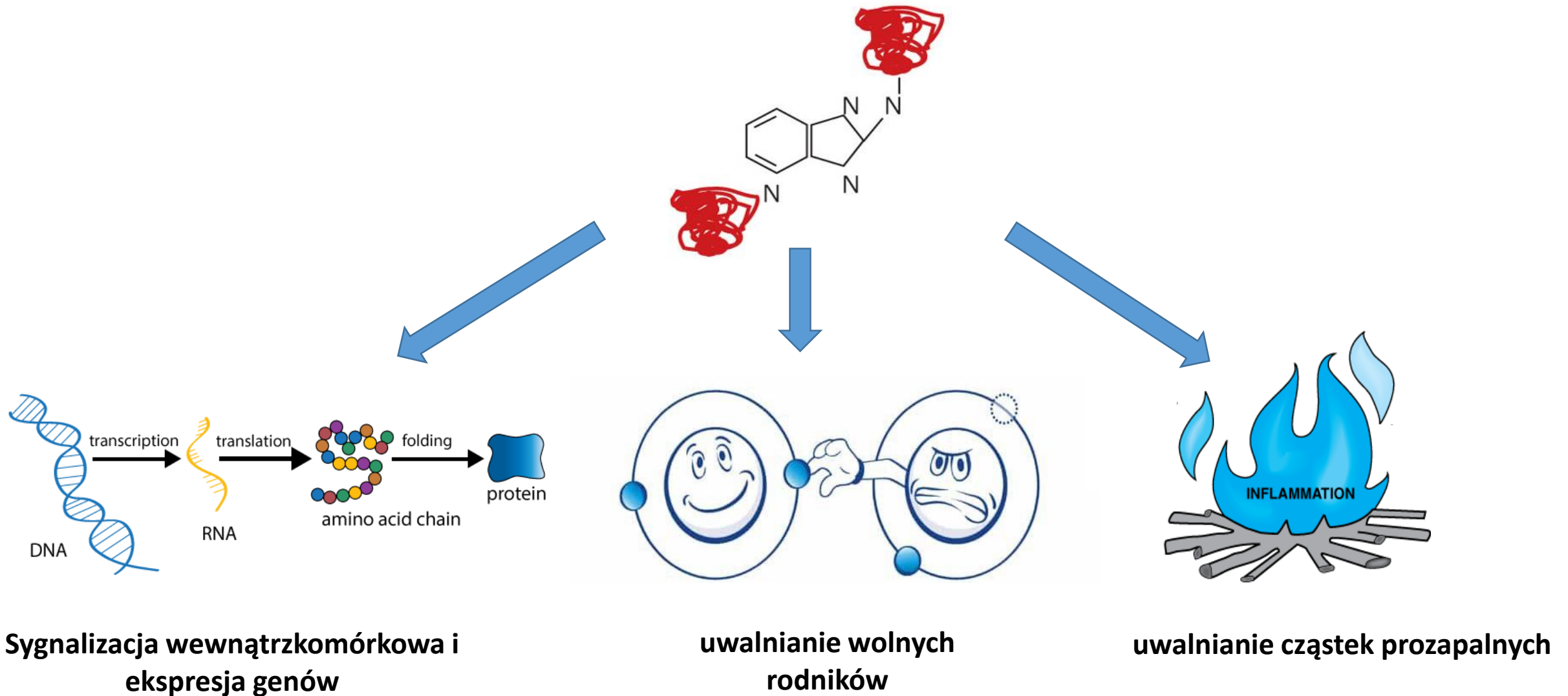
CTx - C-telopeptyd kolagenu typu I (resorpcja kostna)

P1NP- N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (kościotworzenie)

Kość beleczkowa u pacjentów z DM2 w porównaniu do osób bez cukrzycy

- akumulacja AGE ➡ zmiany w strukturalnych białkach kostnych ➡ zmniejszony obrót kostny ➡ zwiększona zawartości minerałów
- ocena mikroarchitektury i pomiary zawartości minerału ➡ próbki kości (szyjka kości udowej) osób z DM 2 mają większą zawartość pentozydyny i więcej zmineralizowanych beleczek w porównaniu do grupy kontrolnej bez DM

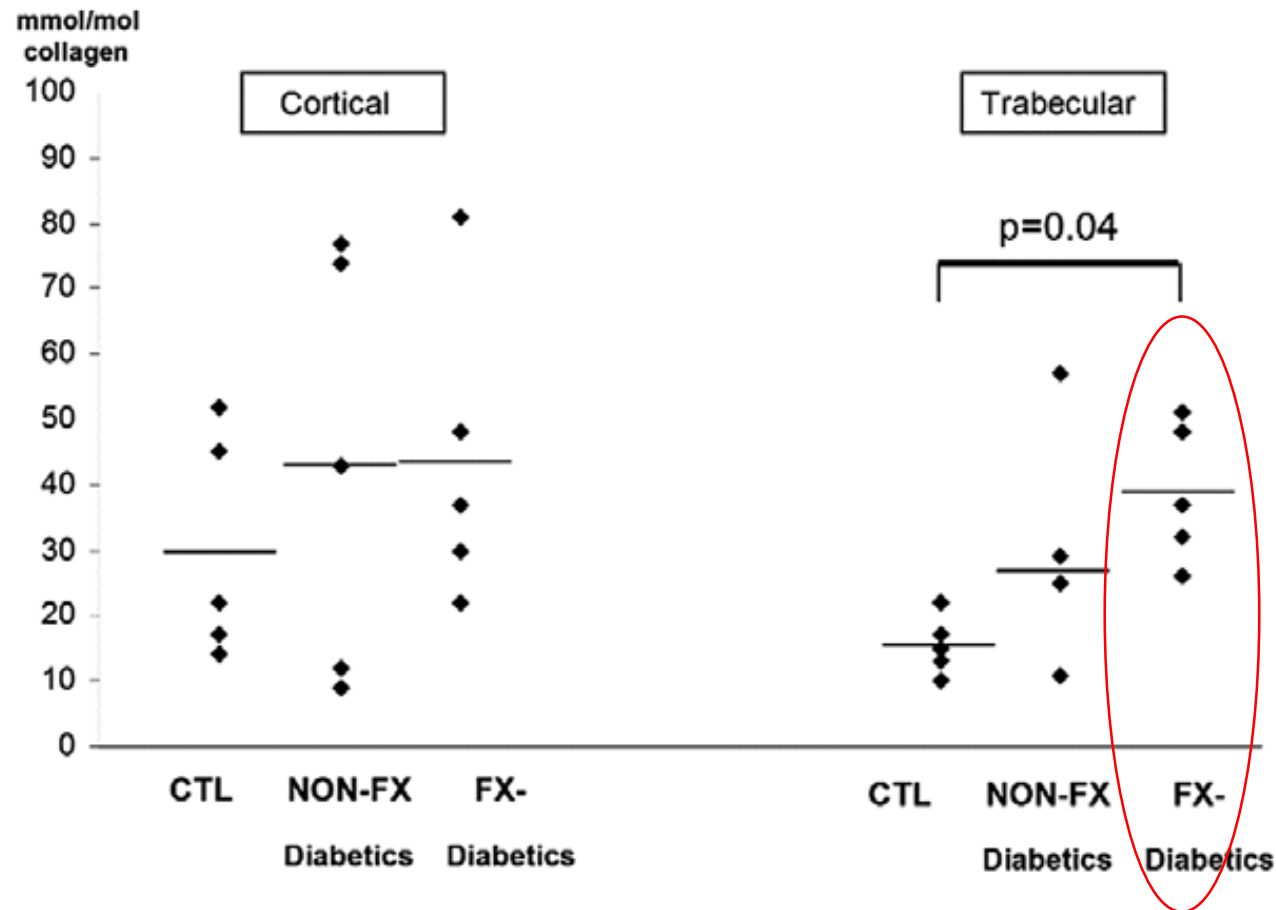
Zaawansowane produkty glikacji (AGE) – na co jeszcze mogą wpływać?



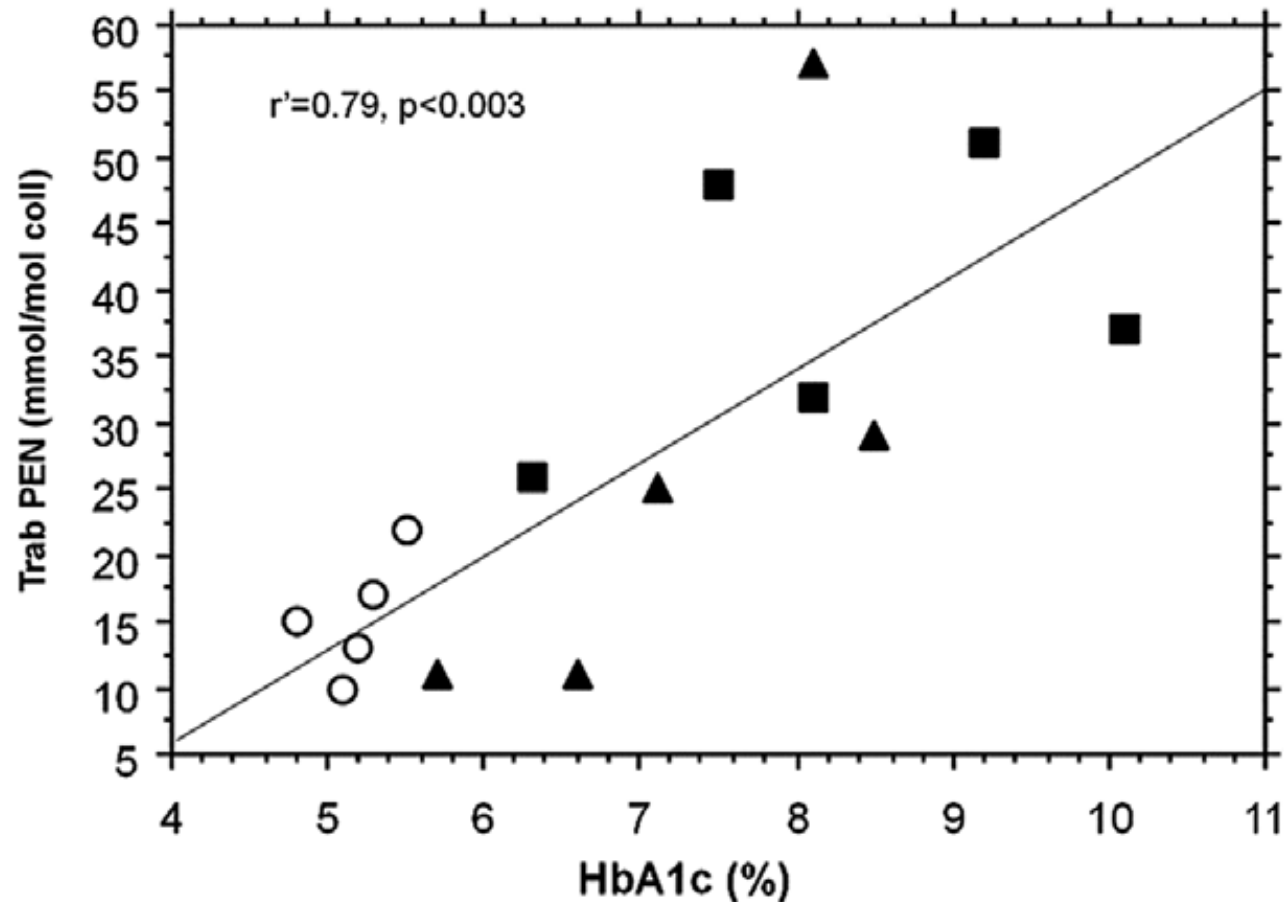
Zaawansowane produkty glikacji (AGE) związane są z zaburzeniami ekspresji genów kandydatów regulujących wytrzymałość kości

- u pawianów (n=65), w zależności od zawartości pentozydyny w surowicy, zaobserwowano różnice w ekspresji 10 genów ($p < 0.05$)
- w grupie z wysokim stężeniem pentozydyny w porównaniu do grupy z niskim stężeniem ekspresja CREG1 (dwa transkrypty), ADIPOR1, BACE2 i FZD5 była zmniejszona natomiast FGFR1, PTGER2, ACVR1, IL1A, ITGA2 i BMPR1B była zwiększona

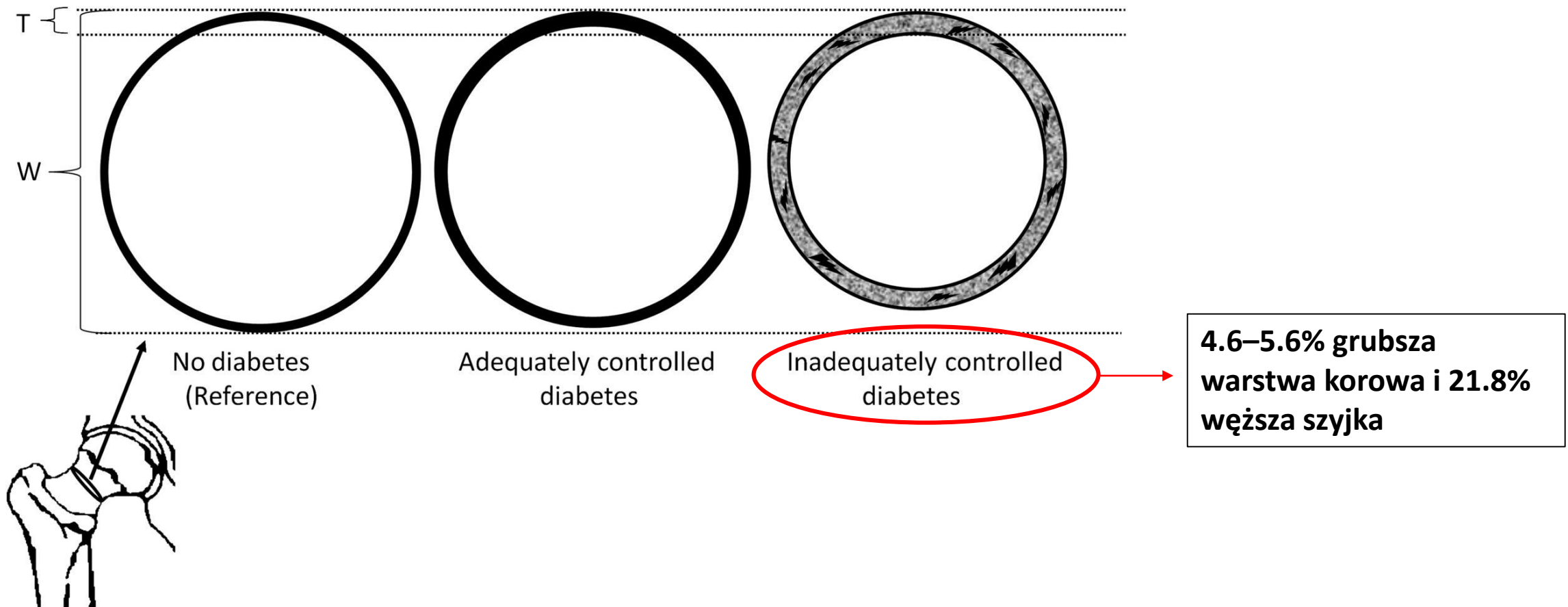
Zawartość AGEs (pentozydyna) w macierzy kostnej u pacjentów zdrowych (CTL), z DM1 bez złamań (NON-FX) oraz z DM1 i złamaniami (FX)



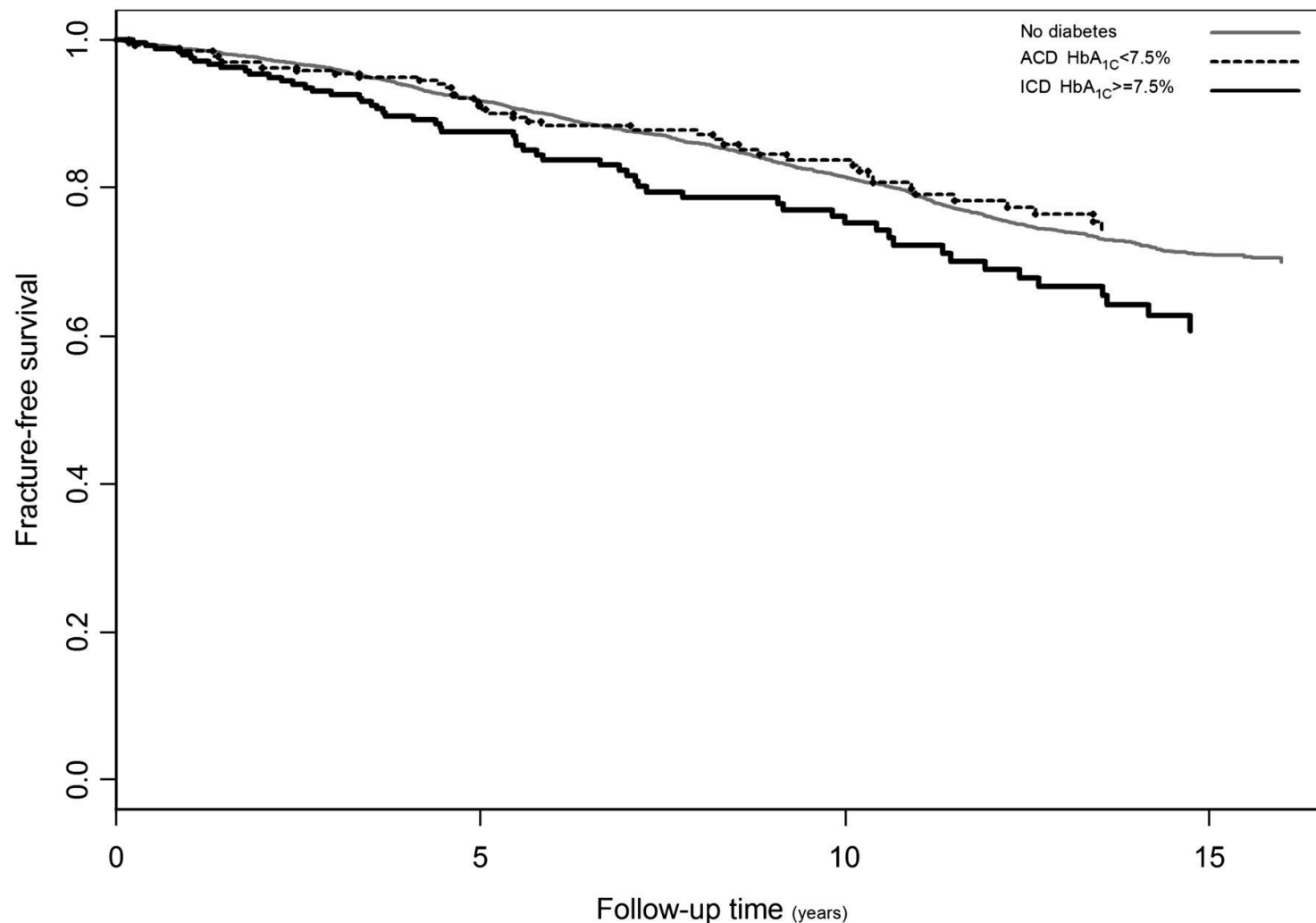
HbA1c a zawartość pentozydyny w kości beleczkowej (trab PEN) u pacjentów z DM1



Wpływ wyrównania glikemii (DM2) na geometrię kości – przekrój poprzeczny przez szyjkę kości udowej



Ryzyko złamania w grupach osób: bez cukrzycy (no diabetes), z DM2 dobrze (ACD) oraz źle kontrolowaną (ICD)



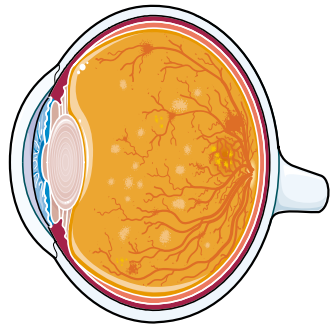
ICD ↑ 47-62%

Stężenie 25(OH)D, BMD i złamania kręgowe u pacjentów DM2 w porównaniu do osób bez DM

	DM2	Kontrola	P
BMI (kg/m ²)	32.5±0.4	27.1±0.4	<0.0001
BMD L1-L4 (g/cm ²)	1.129±0.033	0.997±0.033	
BMD FN (g/cm ²)	0.883±0.018	0.782±0.013	
25(OH)D (ng/ml)	19.5±0.8	24.0±0.6	<0.0001
% osób z niedoborem VD	62.2	37.7	<0.0001

Częstość złamań kręgowych była istotnie większa w grupie osób z DM2 (RR: 3.09, p<0.0001)

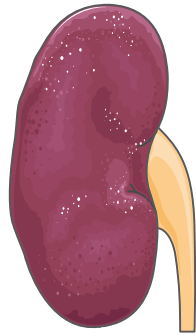
Wpływ przewlekłych powikłań cukrzycy na ryzyko upadku



Retinopatia



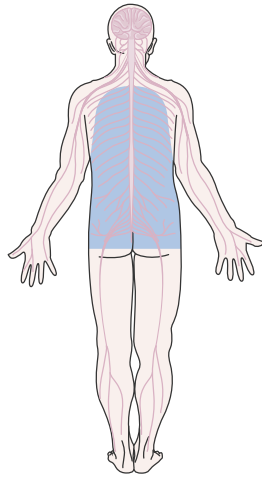
Zaburzenia
widzenia



Nefropatia



Niedobór vit D
Hipokalcemia



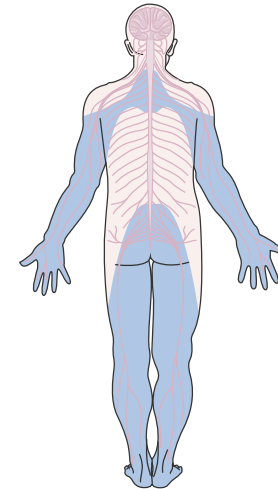
Neuropatia
autonomiczna



Brak odczuwania
niedocukrzeń,
hipotonia
ortostatyczna



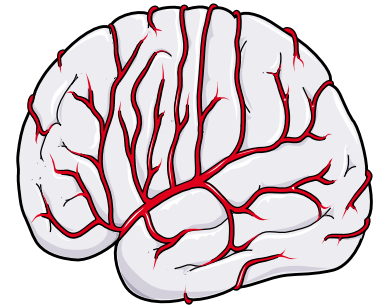
owrzodzenia



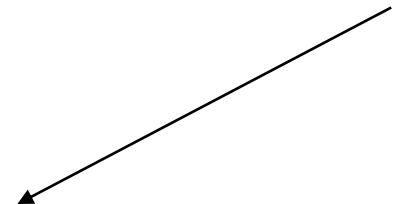
Neuropatia
obwodowa



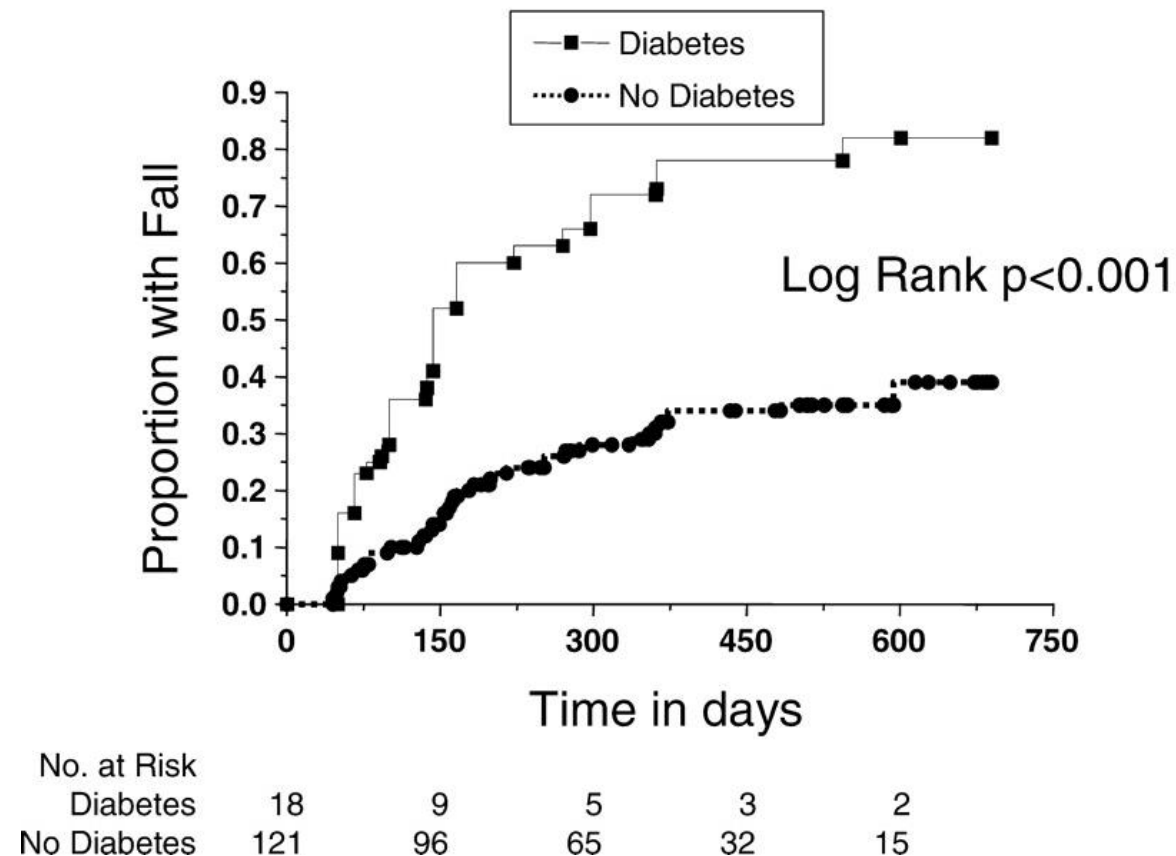
Zaburzenia
równowagi



udar



Upadki u rezydentów zakładu opieki długoterminowej > 60 r.ż. z cukrzycą i bez cukrzycy



Cukrzyca 78%
Bez cukrzycy 30%,
Skorygowany HR 4.03

Leki hipoglikemizujące – wpływ na BMD i złamania

Lek	Działanie in vitro	Wpływ na BMD	Wpływ na złamania
Metformina	osteoblastogeneza	↔/↑	↔
Inhibitory DPP-4	osteoblastogeneza, zmniejszenie tworzenia osteoklastów	↑ (u zwierząt)	↓/↔
Agoniści receptora GLP-1	osteoblastogeneza, zmniejszenie tworzenia osteoklastów	↑ (u zwierząt)/↔ (u ludzi)	?
Pochodne sulfonilomocznika	?	?	↔/↑
Insulina	↑ produkcji macierzy kostnej	↑ (u zwierząt)	↑
Tiazolidynediony (pioglitazon)	Adipogeneza	↓	↑
Inhibitory SGLT2	Wpływ na transporter Na-PO ₄ , ⇒ ↑PTH i FGF23;	↔/↓	↔/↓/↑

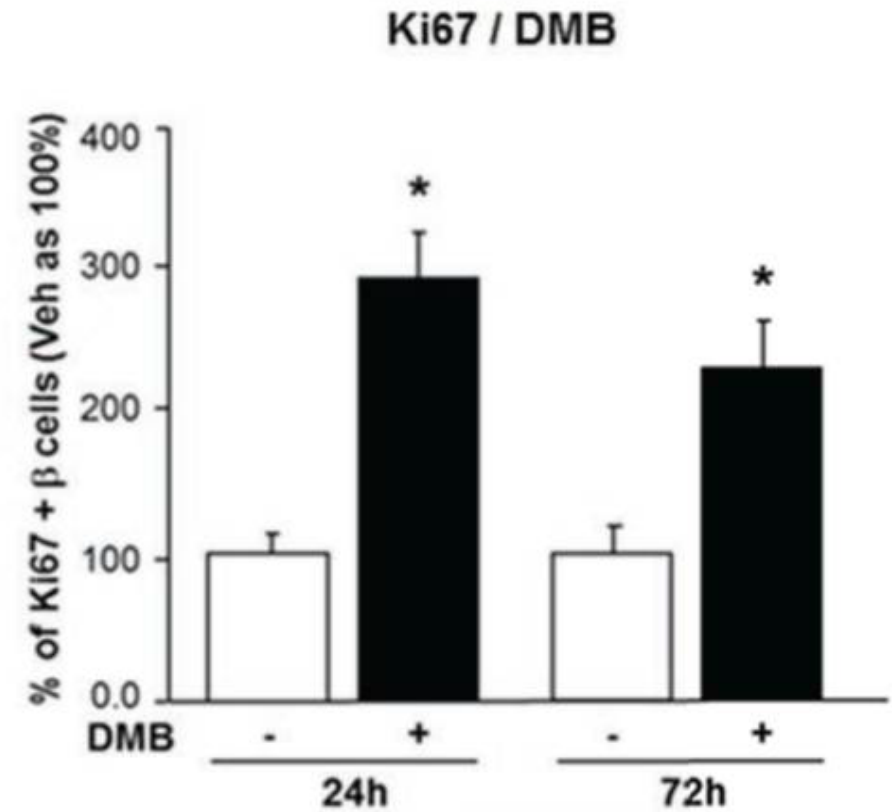
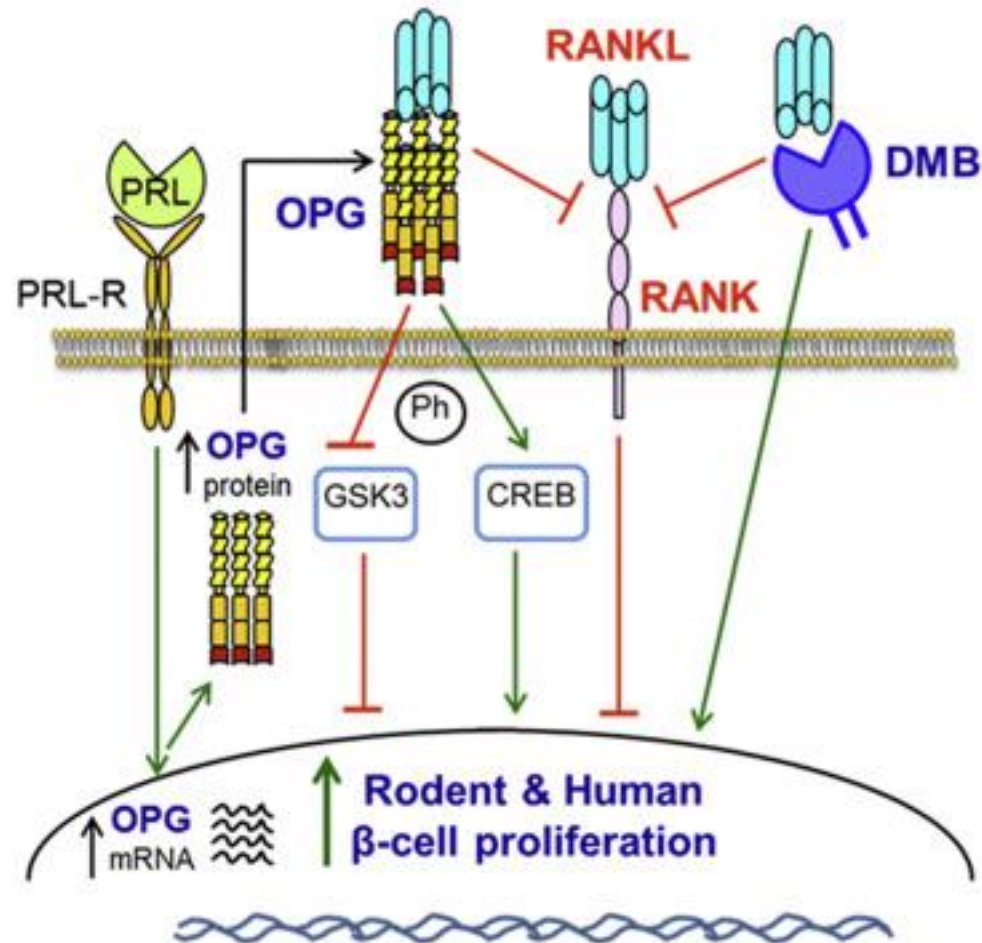
Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 159–73

Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2015; 12: 130-134

Diabetes Metab Res Rev. 2017;33(6) Version of Record online: 16 JUN 2017

Bone. 2017;95:136-142

Denosumab (DMB) pobudza proliferację komórek beta



Denosumab poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z osteoporozą i DM2 lub stanem przedcukrzycowym

Change in HbA1c and weight from 0-12 months

RESULTS	Intervention	Δ HbA1c (%)	Δ Weight (kg)
	Calcium/vitamin D	0.1	-0.3
	Bisphosphonate	0.3	0.8
	Denosumab	-0.3	-2.5
	P between group	0.003	0.0003

CONCLUSION

Denosumab may be beneficial for treatment of T2DM/preDM in patients with osteoporosis, through effects on weight and HbA1c

Pan Marek lat 42 (otyłość, cukrzyca typu 2) – ryzyko złamania FRAX

Kalkulator online

Odpowiedz na pytania aby obliczyć 10-letnie prawdopodobieństwo złamania z BMD.

Kraj: **Wielka Brytania** Nazwisko/ Nr: [Informacje o czynnikach ryzyka](#)

Ankieta:

1. Wiek (pomiedzy 40-90) lub data urodzenia

Wiek:

Data urodzenia:

R:

M:

D:

2. Płeć

☒ Mężczyzna ☐ Kobieta

3. Waga w kg

4. Wzrost w cm

5. Przebyte złamania

☒ Nie ☐ Tak

6. Złamanie biodra u rodziców

☒ Nie ☐ Tak

7. Obecne palenie tytoniu

☒ Nie ☐ Tak

8. Glikokortykosteroidy

☒ Nie ☐ Tak

9. Reumatoidalne zapalenie stawów

☒ Nie ☐ Tak

10. Wtórna osteoporoza

☒ Nie ☐ Tak

11. Spożycie 3 lub więcej jednostek alkoholu dziennie

☒ Nie ☐ Tak

12. BMD - szyjka kości udowej (neck) (g/cm²)

Hologic

T-score: 0.6

BMI: 38.2

The ten year probability of fracture (%)

with BMD

Major osteoporotic

2.2

Hip fracture

0.0

Jeśli masz wartość TBS, kliknij tutaj:



Przeliczenie wagi

Funty kg

Przeliczenie wzrostu

Cale cm

03989508

Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Podsumowanie

- większość wyników dotychczas przeprowadzonych badań wskazuje na zmniejszoną gęstość mineralną kości u chorych na cukrzycę typu 1
- w cukrzycy typu 2, mimo prawidłowej lub większej masy kostnej, ryzyko złamań wzrasta na skutek pogorszenia jakości tkanki kostnej
- przyjęte metody ocena ryzyka złamania (BMD, algorytm FRAX) mogą niedoszacowywać ryzyka złamania w cukrzycy typu 2
- w strategii prewencji powikłań kostnych (jak i wszystkich innych przewlekłych powikłań cukrzycy) trzeba pamiętać o dobrym wyrównaniu metabolicznym



Better a murder than a misdiagnosis.
House MD

Dziękuję za uwagę