

Diabetes, Fragilidade Óssea e Risco de Fracturas: Qual o Papel das Tiazolidinedionas?

S. B. Souto¹, D. C. Braga², J. L. Medina³

1- Interna de Formação Específica de Endocrinologia, Hospital de São João, Porto

2- Assistente Graduado de Endocrinologia, Hospital de São João, Porto

3- Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

Estudos recentes revelam que os diabéticos tipo 1 e 2 têm maior risco de fracturas, as quais se encontram relacionadas com uma maior frequência de quedas e de fragilidade óssea. Apesar dos diabéticos tipo 1 terem habitualmente redução da densidade mineral óssea, e os tipo 2 densidade mineral óssea elevada, ambos estão associados a maior fragilidade óssea. A Diabetes Mellitus pode afectar o osso de múltiplas formas, incluindo a obesidade, os níveis de insulina, a hiperglicemia e a acumulação dos produtos finais de glicação avançada no colagénio ósseo. Estudos recentes revelam que o tratamento com tiazolidinedionas pode aumentar o risco de fractura em doentes diabéticos. Os efeitos negativos das tiazolidinedionas também foram observados em modelos animais e estudos *in vitro*. O mecanismo de acção parece ser uma alteração na linhagem das células mesenquimatosas, causada pela activação dos receptores PPAR- γ , promovendo a formação de adipócitos em vez de osteoblastos, reduzindo a formação óssea. São necessárias investigações adicionais para esclarecer os mecanismos responsáveis pela perda óssea e melhorar a estratégia de prevenção de fracturas.

Abstract

Recent studies have revealed that type 1 and type 2 diabetes are associated with an increased risk of fractures. More frequent falls and reduced bone strength probably account for some of this increased risk. Although patients with type 1 diabetes have lower bone density, those with type 2 diabetes usually have higher bone density. Yet, for both types of diabetes, bone appears to be more fragile for a given density. Diabetes can affect bone through multiple pathways, including obesity, insulin levels, hyperglycemia and advanced glycation end products in collagen. Studies revealed that treatment with thiazolidinediones (TZDs), may increase fracture risk in patients with diabetes. Negative skeletal effects of TZDs have also been observed in animal and *in vitro* models. The mechanism of action appears to be a shift in the lineage allocation of marrow stem cells away from osteoblasts and towards adipocytes, caused by activation of PPAR- γ with TZDs, reducing bone formation. Additional research is needed to clarify the mechanisms underlying this bone loss and better approaches to fracture prevention.

INTRODUÇÃO

Existem vários estudos que sugerem diminuição da densidade mineral óssea (DMO) na Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e DMO normal ou aumentada na DM tipo 2; porém, ambas estão associadas a maior risco de fractura⁽¹⁻³⁾. Estudos em doentes com fracturas revelam que os diabéticos têm duas vezes maior risco de fracturas que os não diabéticos⁽²⁾. A localização mais frequente das fracturas nos idosos diabéticos é na anca, no úmero e no pé⁽⁴⁻⁶⁾. Os factores que contribuem para aumento do risco de fracturas incluem o número de quedas^(7,8), o uso de insulina^(7,9), a duração da diabetes^(9,10) e a diminuição da acuidade visual⁽⁹⁾.

O risco de quedas é maior na população diabética e relaciona-se com as complicações micro e macrovasculares da doença. Na DM tipo 2 o risco de quedas é de 50-60%⁽¹¹⁾, por sua vez, os doentes medicados com insulina têm risco de quedas 2 a 3 vezes superior à população não diabética⁽¹²⁾. Vários estudos têm sido publicados sobre as alterações da DMO na DM tipo 1, a maioria dos quais revela redução da DMO nos adolescentes diabéticos tipo 1. Gunczler e cola-

boradores verificaram diminuição da DMO da coluna lombar, sem correlação entre a DMO e a duração da doença ou o valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c)⁽¹³⁾. Outros estudos revelaram uma correlação negativa entre o Z-score da DMO da coluna lombar e a idade, duração da doença e HbA1c⁽¹⁴⁾. A maior parte dos estudos da DMO em adultos com DM tipo 1 demonstram igualmente redução da DMO. Rodzilla e colaboradores verificaram diminuição da DMO da coluna lombar e osteoporose em 3% dos doentes, tendo encontrado uma associação entre a presença de retinopatia e baixa DMO⁽¹⁵⁾. Munoz-Torres e colaboradores verificaram redução da DMO na coluna lombar e colo do fémur, osteoporose em 19% dos casos e associação de retinopatia, nefropatia e tabagismo activo com baixa DMO⁽¹⁶⁾. Lopez-Barra e colaboradores verificaram DMO diminuída na coluna lombar e colo do fémur, osteopenia em 44% dos casos, não encontrando associação entre estas alterações e o controlo glicémico⁽¹⁷⁾.

Em relação à DM tipo 2, um dos principais estudos publicados sobre a DMO foi o estudo de Roterdão, efectuado em 792 idosos⁽¹¹⁾. Os autores demonstraram DMO da coluna lombar e colo do fémur mais elevada nos diabéticos tipo 2, porém, o risco de fractura era 1,69 vezes maior nos diabéticos tipo 2 medicados. Nos doentes com intolerância à glicose, que não faziam agentes hipoglicemiantes, encontraram baixo risco de fractura.

Correspondência:

Selma B. Souto

Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João, E.P.E., Porto

E-mail: selmasouto@yahoo.com

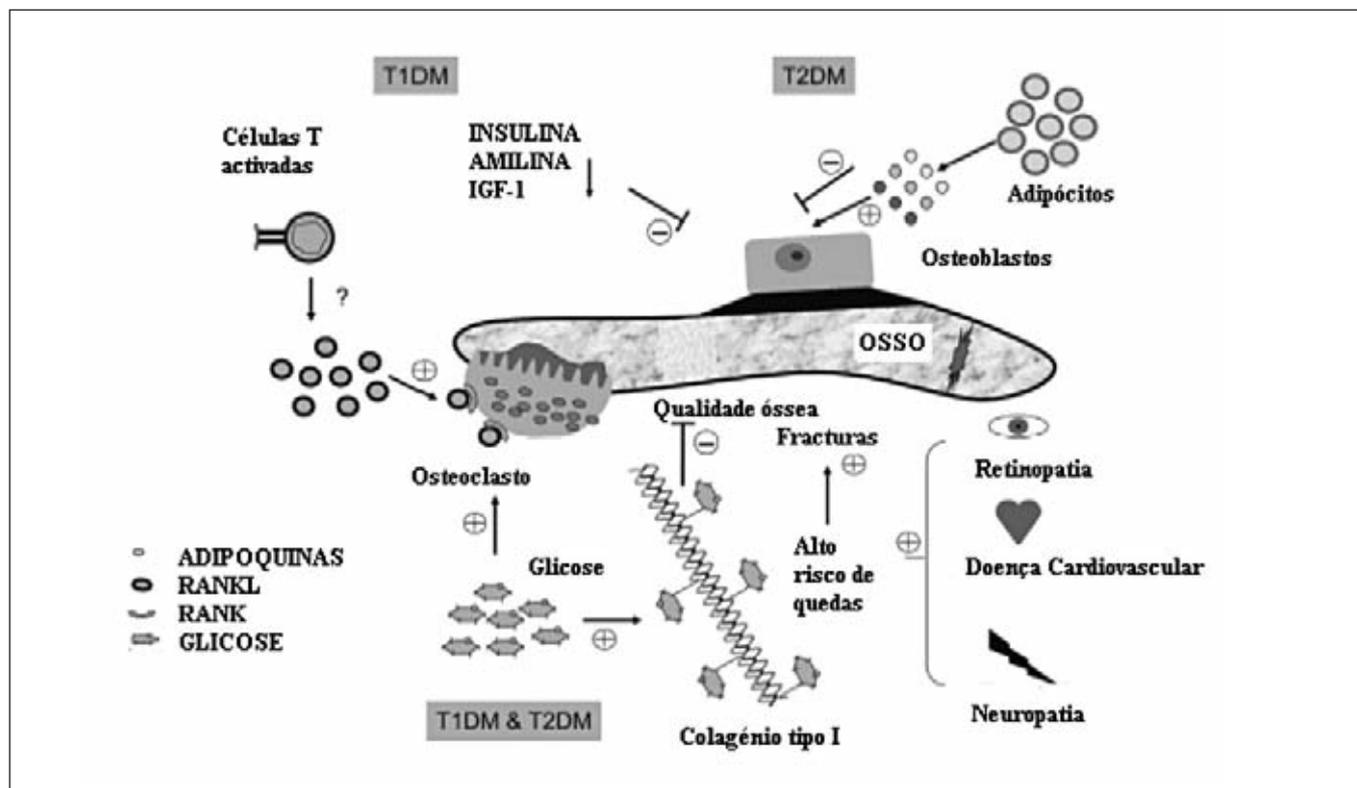


Figura 1 - Efeitos deletérios da Diabetes Mellitus no osso (adaptado de Hofbauer e colaboradores) ⁽²⁴⁾.

EFEITOS DA DIABETES MELLITUS NO METABOLISMO ÓSSEO

A DM pode influenciar o metabolismo ósseo de várias formas (Figura 1). Na DM tipo 1, existe diminuição dos níveis de insulina, amilina e IGF-1, factores anabólicos para o osso. Estudos prévios sugerem que a hiperinsulinemia pode proteger do desenvolvimento de osteoporose ^(18,19). Alguns estudos *in vitro* demonstraram que a insulina estimula a síntese de colagénio pelos osteoblastos. Relativamente à amilina, em estudos efectuados em modelos roedores com DM tipo 1, induzida quimicamente, verificou-se que a administração de amilina mantém a massa óssea, inibe os marcadores bioquímicos de reabsorção óssea e eleva os marcadores de formação óssea ⁽²⁰⁾. O IGF-1 é um regulador importante da proliferação e diferenciação dos osteoblastos ⁽²¹⁾ e está diminuído na DM ^(1,22). Um estudo em diabéticos tipo 1 revelou níveis de IGF-1 e marcadores de formação óssea mais baixos, bem como uma correlação positiva entre os níveis de IGF-1 e os índices de formação óssea em diabéticos tipo 1 ⁽²³⁾. Por outro lado, nos diabéticos tipo 1 a activação das células T estimula os osteoblastos a produzirem RANKL (*receptor activator for nuclear factor k B ligand*). O RANKL é uma molécula importante no metabolismo ósseo, uma vez que activa os osteoclastos por intermédio da sua ligação ao RANK (*receptor activator of nuclear factor k B*), expresso na superfície dos osteoclastos, estimulando a reabsorção óssea ⁽²⁴⁾. Nos doentes com DM tipo 2, geralmente obesos, verifica-se DMO elevada, provavelmente devido a factores mecânicos e hormonais, incluindo a insulina e a leptina ^(1,25,26). A hiperinsu-

linemia pode promover a formação óssea ^(1,27), dado que a insulina é um factor anabólico para o osso ⁽¹⁾. Por sua vez, as adipoquinas libertadas pelos adipócitos parecem influenciar o metabolismo ósseo. A leptina, a adipoquina melhor caracterizada, estimula a diferenciação osteoblástica ⁽²⁸⁾ e inibe osteoclastogénese ⁽²⁹⁾.

A hiperglicémia resultante do mau controlo metabólico, na DM tipo 1 e 2, conduz à acumulação dos produtos terminais de glicação avançada (AGEs) no colagénio ósseo ⁽¹⁾. Estes produtos são formados através de um conjunto de reacções não enzimáticas entre a glicose e as proteínas ⁽¹⁾, acumulando-se no colagénio do osso, pele e cartilagem ⁽³⁰⁾. Essa acumulação parece ser responsável pelo aumento da fragilidade óssea ^(1,31,32), devido à inibição da proliferação e diferenciação dos osteoblastos ^(1,33,34). Os efeitos dos AGEs nos osteoclastos são divergentes. Alguns estudos *in vitro* mostraram um aumento ⁽³⁵⁾ da reabsorção óssea induzida por osteoclastos, embora o contrário também tenha sido publicado ⁽³⁶⁾. Por outro lado, a glicose é a principal fonte de energia para os osteoclastos e é dose dependente da actividade do osteoclasto *in vitro* ⁽³⁷⁾.

EVIDÊNCIA CLÍNICA DOS EFEITOS DAS TZDS NO METABOLISMO ÓSSEO

As tiazolidinedionas (TZDs) ou glitazonas, rosiglitazona e pioglitazona, têm sido largamente prescritas para o tratamento da DM tipo 2 e em outras situações de insulino-resistência, como no síndrome do ovário poliquístico. A troglitazona foi a primeira glitazona disponível, mas foi retirada

do mercado em 2000 por se ter associado a casos de doença hepática fatal ^(3,38,39). As TZDs aumentam a sensibilidade à insulina pelas suas acções no tecido adiposo, músculo e fígado com aumento da utilização e diminuição da produção da glicose ^(40,41). O mecanismo de actuação não está completamente esclarecido, mas parece ser a activação dos receptores PPAR-gama ⁽⁴⁰⁾. As TZDs representam 21% dos agentes hipoglicemiantes orais usados nos EUA e 5% na Europa ⁽⁴²⁾. Alguns estudos clínicos e animais têm demonstrado aumento do risco de perda óssea e de fractura com o tratamento com TZDs, e uma vez que a sua utilização está a aumentar é importante determinar os seus efeitos adversos no metabolismo ósseo. Várias hipóteses têm sido avançadas para explicar esses efeitos. A hipótese mais provável, resultante de estudos *in vitro* e em modelos animais, sugere que estes fármacos promovem a diferenciação das células mesenquimatosas em adipócitos, e não em osteoblastos, com redução da osteoblastogénese (Figura 2) ⁽⁴³⁻⁴⁸⁾. Os osteoblastos e os adipócitos derivam do mesmo progenitor de células mesenquimatosas ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾. Por outro lado, outros estudos sugerem que as TZDs aumentam a apoptose dos osteoblastos ^(44,53,54). Outra hipótese menos consistente, fundamenta-se no facto de que as TZDs, como insulino-sensibilizadores, reduzem a insulina sérica, factor anabólico para o osso, reduzindo por isso a qualidade óssea. No entanto, estudos efectuados com outros insulino-sensibilizadores não sugerem alterações significativas no metabolismo ósseo ⁽⁵⁵⁾. A rosiglitazona diminui outro factor anabólico, o IGF-1, na circulação sistémica e no tecido esquelético ⁽²¹⁾. Um factor que poderá contribuir para a perda óssea causada pelas TZDs nas mulheres, é o facto destes fármacos inibirem a aromatase, a principal fonte de estrogénios na mulher pós-menopáusicas, com redução da sua produção e possivelmente aumento da reabsorção óssea, com redução da

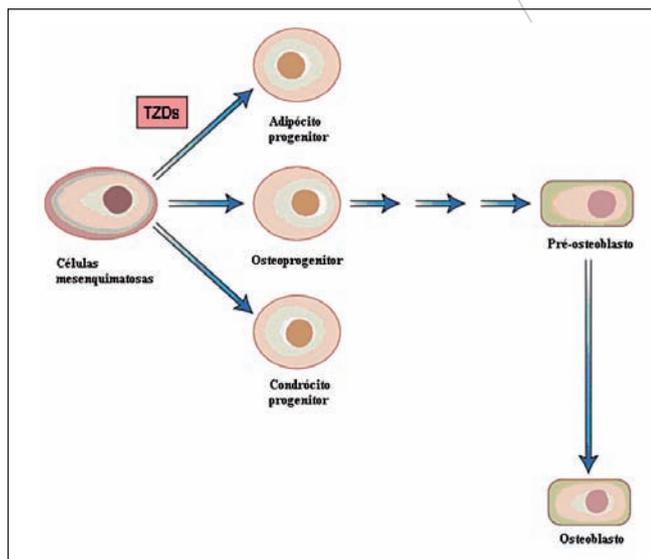


Figura 2 - Acção das tiazolidinedionas na diferenciação das células mesenquimatosas. Os adipócitos, os osteoblastos e os condrócitos têm origem semelhante, nas células mesenquimatosas. As tiazolidinedionas promovem a diferenciação das células mesenquimatosas em adipócitos (adaptado de Kronenberg e colaboradores) ⁽⁵²⁾.

qualidade do osso ⁽⁵⁶⁾. Estudos em modelos animais demonstraram perda óssea em ratos ovariectomizados tratados com rosiglitazona, sugerindo efeito protector do estradiol na DMO durante o tratamento com agonistas PPAR- γ ⁽⁵⁷⁾. Por outro lado, as TZDs poderiam ter um efeito protector no osso, devido ao aumento do peso corporal, por aumento da adiposidade subcutânea o que contribuía para a preservação do osso pelos efeitos mecânicos do excesso de peso.

Estudos Clínicos em Humanos

A primeira evidência clínica de que as TZDs manifestavam efeitos esqueléticos negativos resultou de um estudo observacional denominado *Health, Aging and Body Composition*, publicado em 2006 por Schwartz e colaboradores ⁽⁵⁸⁾. Este estudo revelou que as mulheres diabéticas tipo 2, medicadas com qualquer glitazona (rosiglitazona, pioglitazona e troglitazona) apresentavam aumento do risco de fractura, o que não foi observado nos homens. Os autores encontraram uma redução de 0,6% por ano na DMO total apenas nas mulheres sob terapêutica com TZDs e uma redução de 0,4% no grupo placebo. Este estudo observacional sugeriu que as TZDs causavam perda óssea apenas no sexo feminino. O Quadro I apresenta uma revisão actualizada dos resultados dos principais estudos sobre o efeito das TZDs no metabolismo ósseo.

Grey e colaboradores publicaram um estudo randomizado, efectuado ao longo de 14 semanas, em 50 mulheres pós-menopáusicas, sem história de DM ou osteoporose, 25 das quais foram submetidas a terapêutica com rosiglitazona 8 mg/dia e as outras 25 a um placebo ⁽⁵⁹⁾. A DMO da anca diminuiu rapidamente no grupo da rosiglitazona (-1,9% rosiglitazona versus -0,2% grupo placebo; p=0,003). A DMO da coluna também diminuiu com a rosiglitazona, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (-1,2% rosiglitazona versus -0,2% placebo; p=0,13). Os autores dosearam os marcadores de formação óssea, verificando que o propeptídeo procologénio tipo I N-terminal e a osteocalcina reduziram 13 e 10% respectivamente, comparando com o placebo. O telopeptídeo β -C-terminal do colagénio tipo I, um marcador de reabsorção óssea, não se alterou ao longo do estudo. Este estudo sugere que o tratamento de curta duração com a rosiglitazona, inibe a formação óssea e acelera a perda óssea em mulheres saudáveis pós-menopáusicas, sem influenciar a reabsorção óssea, achado que está de acordo com os estudos efectuados *in vitro* e em modelos roedores ^(53, 60). No entanto, este estudo teve algumas limitações, designadamente, a sua curta duração e ter sido realizado numa população saudável ⁽⁵⁹⁾. Contudo, pelo facto de haver o risco de danos em indivíduos que não iriam beneficiar do tratamento, era necessário que o estudo fosse de curta duração. Por outro lado, o facto de ser efectuado numa população saudável pode ser considerado um critério vantajoso pela ausência da possível variável de confundimento do controlo metabólico da DM.

Com a evidência clínica de que as TZDs provocavam perda óssea, a empresa produtora da rosiglitazona, examinou as

Quadro I - Sumário dos estudos clínicos em humanos dos efeitos ósseos das tiazolidinedionas.

TZDs, Referência bibliográfica	Desenho do estudo	Duração	População	Objectivo	Resultados
Rosiglitazona, pioglitazona e troglitazona ⁽⁵⁸⁾	Prospectivo	4 anos	DM tipo 2	DMO	↓ DMO no corpo inteiro, trocanter e coluna lombar nas mulheres
Rosiglitazona (8mg) ⁽⁵⁹⁾	Randomizado, duplamente cego	14 semanas	Mulheres saudáveis pós-menopáusicas	Marcadores de turnover ósseo DMO	↓ marcadores de formação óssea ↓ DMO na anca
Rosiglitazona (4mg) ⁽⁶²⁾	Randomizado	12 semanas	DM tipo 2	Marcadores de turnover ósseo	↓ marcadores de formação óssea
Rosiglitazona (8mg) ⁽⁶⁵⁾	Retrospectivo, observacional	16 meses	Homens com DM tipo 2	DMO	↓ DMO na anca e coluna lombar
Rosiglitazona (8mg) ⁽⁶¹⁾	Duplamente cego, randomizado	4 anos	DM tipo 2	Fractura	↑ incidência de fracturas dos membros na mulher
Pioglitazona (carta)	Randomizado	≤ 3,5 anos	DM tipo 2	Fractura	↑ incidência de fracturas dos membros na mulher

fracturas referidas como efeito secundário com este fármaco num estudo clínico alargado ⁽⁵⁶⁾. O estudo conhecido como *Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT), publicado em 2006, identificou um risco de fracturas mais elevado nas mulheres que usavam a rosiglitazona, em comparação com outras fazendo metformina ou glibenclamida ⁽⁶¹⁾. A proporção de mulheres que referia fracturas foi de 9,3% com a rosiglitazona, 5,1% com a metformina ($p < 0,001$ comparando com a rosiglitazona) e 3,5% com glibenclamida ($p < 0,001$ comparando com a rosiglitazona). Nos homens a proporção de fracturas foi superior com a rosiglitazona, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (rosiglitazona 3,9%, metformina 3,4%, glibenclamida 3,3%). O risco relativo de qualquer fractura nas mulheres foi de 1,90 e nos homens 1,13, comparando a rosiglitazona com a metformina e a glibenclamida ⁽⁶¹⁾. Os autores verificaram que o local mais frequente de fracturas era a parte distal dos membros (pé, tornozelo e úmero), onde predomina o osso cortical. Houve, no entanto, poucos casos de fracturas da anca e coluna para estabelecer um padrão conclusivo sobre o efeito das TZDs nesses locais ⁽⁶¹⁾.

O aumento do risco de fractura foi igualmente verificado com a pioglitazona, pouco tempo depois dos resultados do estudo ADOPT serem publicados. Em Março de 2007, a empresa produtora da pioglitazona comunicou aos profissionais de saúde, aumento do risco de fractura nas mulheres, mas não nos homens, usando a pioglitazona, baseando-se na análise dos efeitos adversos da sua base de dados ⁽⁵⁶⁾. Foi observado nas mulheres, que a incidência de fractura foi de 1,9 por 100 pessoas/ano de pioglitazona e 1,1 por 100 pessoas/ano para o placebo. O risco de fractura com a pioglitazona foi de 0,8 fracturas por 100 doentes/ano. À semelhança do que se verificou com a rosiglitazona no estudo ADOPT, a maioria das fracturas localizava-se na parte distal dos membros. Até à data, não foi publicada qualquer explicação que fundamente o aumento do risco de fractura sobretudo no osso cortical.

Depois da divulgação do aumento do risco de fracturas pelas duas empresas produtoras de TZDs, foram efectuados mais estudos clínicos.

Em Setembro de 2007, Berberoglu e colaboradores publicaram um ensaio clínico randomizado que pretendia avaliar os efeitos da rosiglitazona (4 mg/dia) no metabolismo ósseo, através da avaliação dos parâmetros de turnover ósseo, em mulheres diabéticas pós-menopáusicas ao longo de 12 semanas ⁽⁶²⁾. Os autores verificaram redução estatisticamente significativa da fosfatase alcalina total e óssea específica (marcadores de formação óssea precoces) no grupo com a rosiglitazona e diminuição da osteocalcina (marcador de formação óssea tardio) não estatisticamente significativa, nos grupos da rosiglitazona e placebo, embora a proporção tenha sido maior no grupo da rosiglitazona. Os autores verificaram ainda, que o nível de fosfatase alcalina óssea e osteocalcina não apresentavam correlação estatisticamente significativa, possivelmente pelo facto de estes parâmetros terem expressão em diferentes alturas da diferenciação dos osteoblastos ⁽⁶²⁾. A osteocalcina é expressa nos osteoblastos maduros, e parece ser um mediador da diferenciação e activação dos osteoclastos ⁽⁶³⁾. O estudo de Berberoglu e colaboradores está de acordo com os estudos efectuados em modelos animais que demonstraram que a rosiglitazona não influencia os osteoblastos em estadios tardios da diferenciação ⁽⁶⁴⁾. No entanto, como supracitado, Grey e colaboradores publicaram redução estatisticamente significativa dos níveis de osteocalcina após 14 semanas de rosiglitazona (8 mg/dia), porém a diferença foi *borderline* ($P = 0.04$) ⁽⁵⁹⁾. Berberoglu e colaboradores verificaram não haver alteração significativa nos valores de deoxipiridinolina urinária, um marcador de reabsorção óssea, nos doentes medicadas com a rosiglitazona ⁽⁶²⁾, achado que está em conformidade com os resultados de Grey e colaboradores ⁽⁵⁹⁾.

Os estudos existentes até ao momento sugerem que as TZDs actuam na diminuição da formação óssea, sem alterar os parâmetros de reabsorção óssea.

A maioria dos estudos apresentados no presente artigo mostra que as alterações no metabolismo ósseo ocorrem apenas nos indivíduos do sexo feminino, em idade pós-menopáusicas. Existe apenas um estudo efectuado no sexo masculino que procurou avaliar o efeito das TZDs no esqueleto ósseo ⁽⁶⁵⁾. Trata-se de um estudo retrospectivo, desenvolvido

por Yaturu e colaboradores e publicado em 2007. Os autores compararam um grupo de 32 homens com DM tipo 2 submetidos a 16 meses de tratamento com rosiglitazona 8 mg/dia, com um grupo de 128 homens diabéticos tipo 2 que não faziam TZDs. Verificaram diminuição estatisticamente significativa da DMO da coluna lombar, anca e colo do fémur nos homens medicados com a rosiglitazona. Não obstante, este estudo apresenta várias limitações designadamente ser retrospectivo, não avaliar os marcadores de *turnover* ósseo, e ter sido efectuado em grupos pequenos de estudo e de controlo para permitir análises de regressão para variáveis de confundimento. No entanto, apesar destas limitações, demonstrou que a rosiglitazona contribui para a perda óssea igualmente no sexo masculino.

Foi ainda efectuado um estudo sobre a utilização das TZDs no tratamento da insulino-resistência associada ao síndrome do ovário poliquístico (SOP) ⁽⁶⁶⁾. Em estudos prévios foi demonstrado que a DMO é normal ou aumentada nas doentes com SOP ⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. Vários factores podem contribuir para a DMO conservada, designadamente o hiperestrogenismo ⁽⁷¹⁾, a obesidade ⁽⁷²⁾ e a hiperinsulinemia ^(18,19). Apenas em alguns estudos se encontraram associações positivas entre a testosterona e a DMO no SOP ^(67,73,74). Todos estes dados de estudos prévios sugeriam que as mulheres pré-menopáusicas estariam relativamente protegidas dos efeitos adversos das TZDs no osso. No estudo de Glinborg e colaboradores, publicado em Maio de 2008, em mulheres pré-menopáusicas com SOP, submetidas a 16 semanas de tratamento com pioglitazona 30 mg/dia, verificou-se diminuição da DMO na coluna lombar, anca e colo do fémur estatisticamente significativa nas mulheres medicadas com pioglitazona, comparativamente a mulheres com SOP não medicadas e com controlos saudáveis ⁽⁶⁶⁾. Durante 16 semanas de pioglitazona a média de DMO diminuiu 1,1 e 1,4% na coluna lombar e colo do fémur, respectivamente. Neste estudo, a diminuição da DMO foi comparável à diminuição encontrada por Grey e colaboradores durante o tratamento com rosiglitazona ⁽⁵⁹⁾. Estes achados sugerem efeitos adversos semelhantes dos agonistas PPAR γ nas mulheres pré- e pós-menopáusicas. Verificou-se ainda redução significativa da fosfatase alcalina durante o tratamento com a pioglitazona, o que traduz diminuição da actividade osteoblástica ⁽⁶⁶⁾, achado que está de acordo com os estudos de Grey ⁽⁵⁹⁾ e colaboradores e de Berberoglu e colaboradores ^(59,62). Os marcadores de actividade osteoclástica avaliados não se alteraram significativamente ⁽⁶⁶⁾, o que está de acordo com os resultados de Grey e colaboradores e de Berberoglu e colaboradores com a rosiglitazona ^(59,62). Estes achados sugerem que a pioglitazona pode ter efeitos adversos severos na DMO mesmo numa população relativamente protegida da perda mineral óssea ⁽⁶⁶⁾.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Dada a evidência clínica de que as TZDs apresentam um impacto negativo no metabolismo ósseo, deve ser considerado o risco de perda óssea e de fracturas ao prescrever estes fármacos. Além disso, devem ser avaliados os factores de

risco para osteoporose, tais como a idade, o sexo, a idade da menopausa, a história pessoal ou familiar de fractura, o peso corporal e o tabagismo ⁽⁷⁵⁾. Pode usar-se a calculadora do risco de fractura disponível em <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Em doentes com elevado risco de fractura, devem ser consideradas outras medicações hipoglicemiantes ⁽⁵⁶⁾. Nos casos em que a utilização de TZDs é necessária para manter o controlo glicémico, o tratamento deve ser acompanhado de terapêutica específica para a osteoporose.

Até ao momento, não existem recomendações farmacológicas específicas para prevenir os efeitos esqueléticos durante a terapêutica com TZDs ^(56,75). No entanto, o mecanismo de perda óssea causado pelas TZDs parece ser a inibição da formação óssea, pelo que o tratamento com bifosfonatos pode ser eficaz, como ocorre com o tratamento da osteoporose induzida pelos glucocorticóides, na qual o mecanismo consiste igualmente na inibição da formação óssea ^(76,77). Todos os diabéticos, incluindo aqueles medicados com TZDs, devem intervir no estilo de vida promovendo a saúde óssea, através do consumo adequado de cálcio (1200 mg/dia) e vitamina D (800-1000 UI/dia), exercício físico regular e cessação tabágica ⁽⁵⁶⁾.

CONCLUSÕES

A combinação de ensaios clínicos, estudos em modelos animais e *in vitro*, sugerem que as TZDs apresentam um efeito negativo no metabolismo ósseo. No entanto, permanecem por esclarecer várias dúvidas importantes. Qual a magnitude da perda óssea induzida pelas TZDs? A perda óssea é reversível com a descontinuação do tratamento? Previne-se com os tratamentos disponíveis para a osteoporose? Porque é que o risco de fractura é maior no osso cortical? Será adequado generalizar a avaliação densitométrica óssea nestes doentes?

Não obstante serem necessárias investigações adicionais para esclarecer os efeitos das TZDs no osso, em particular no osso cortical, parece prudente avaliar o risco de perda óssea e de fractura antes de prescrever glitazonas.

BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int.* 2003; 73 (6): 515-9.
2. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol.* 1993; 137 (11): 1203-11.
3. Schwartz AV, Sellmeyer DE. Diabetes, fracture, and bone fragility. *Curr Osteoporos Rep.* 2007; 5 (3): 105-11.
4. Forsen L, et al. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia.* 1999; 42 (8): 920-5.
5. Michaelsson K, et al. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *Int J Epidemiol.* 1995; 24 (4): 771-82.
6. Cummings SR, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995; 332(12): 767-73.

7. Schwartz AV, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (1): 32-8.
8. Wallace C, et al. Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. *Diabetes Care.* 2002; 25 (11): 1983-6.
9. Ivers RQ, et al. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001; 24 (7): 1198-203.
10. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001; 24 (7): 1192-7.
11. de L, Il, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (12): 1713-20.
12. Volpato S, et al. Risk factors for falls in older disabled women with diabetes: the women's health and aging study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60 (12): 1539-45.
13. Gunczler P, et al. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1998; 11 (3): 413-9.
14. Valerio G, et al. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2002; 58 (6): 266-72.
15. Rozadilla A, et al. Bone mineral density in patients with type 1 diabetes mellitus. *Joint Bone Spine.* 2000; 67 (3): 215-8.
16. Munoz-Torres M, et al. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 1996; 58 (5): 316-9.
17. Lopez-Ibarra PJ, et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2001; 7 (5): 346-51.
18. Christensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 1999; 10 (4): 307-11.
19. Abrahamsen B, et al. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabet Med.* 2000; 17 (2): 124-9.
20. Horcajada-Molteni MN, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res.* 2001; 16 (5): 958-65.
21. Lecka-Czernik B, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. *Endocrinology.* 2007; 148 (2): 903-11.
22. Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res.* 1993; 8 Suppl 2: S565-72.
23. Bouillon R, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (4): 1194-202.
24. Hofbauer LC, et al. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2007; 22 (9): 1317-28.
25. Felson DT, et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 1993; 8 (5): 567-73.
26. Thomas T, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone.* 2001; 29 (2): 114-20.
27. Reid IR, et al. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol.* 1993; 265 (4 Pt 1): E655-9.
28. Thomas T, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology.* 1999; 140 (4): 1630-8.
29. Holloway WR, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 (2): 200-9.
30. Odetti P, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1043: 710-7.
31. Hernandez CJ, et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone.* 2005; 37 (6): 825-32.
32. Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol.* 1996; 28 (12): 1297-310.
33. Hein G, et al. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (1): 101-4.
34. Kume S, et al. Advanced glycation end-products attenuate human mesenchymal stem cells and prevent cognate differentiation into adipose tissue, cartilage, and bone. *J Bone Miner Res.* 2005; 20 (9): 1647-58.
35. Miyata T, et al. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8 (2): 260-70.
36. Valcourt U, et al. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem.* 2007; 282 (8): 5691-703.
37. Williams JP, et al. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 235 (3): 646-51.
38. Gitlin N, et al. Two cases of severe clinical and histologic hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med.* 1998; 129 (1): 36-8.
39. Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med.* 1998; 338 (13): 916-7.
40. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004; 351 (11): 1106-18.
41. Nolan JJ, et al. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med.* 1994; 331 (18): 1188-93.
42. Yki-Jarvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet.* 2005; 366 (9493): 1241-2.
43. Lecka-Czernik B, et al. Inhibition of *Osf2/Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by PPARgamma2. *J Cell Biochem.* 1999; 74 (3): 357-71.
44. Rzonca SO, et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology.* 2004; 145 (1): 401-6.
45. Tornvig L, et al. Troglitazone treatment increases bone marrow adipose tissue volume but does not affect trabecular bone volume in mice. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69 (1): 46-50.
46. Gimble JM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol.* 1996; 50 (5): 1087-94.
47. Jeon MJ, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits the Runx2-mediated transcription of osteocalcin in osteoblasts. *J Biol Chem.* 2003; 278 (26): 23270-7.
48. Khan E, Abu-Amer Y. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits differentiation of preosteoblasts. *J Lab Clin Med.* 2003; 142 (1): 29-34.

49. Pittenger MF, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; 284 (5411): 143-7.
50. Beresford JN. Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow. *Clin Orthop Relat Res*. 1989; 240: 270-80.
51. Bennett JH, et al. Adipocytic cells cultured from marrow have osteogenic potential. *J Cell Sci*. 1991; 99 (Pt 1): 131-9.
52. Kronenberg HM, Polonsky K, Larsen PR, editor. *Williams Textbook of Endocrinology*. Eleventh Edition ed. 2007: Saunders.
53. Soroceanu MA, et al. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol*. 2004; 183 (1): 203-16.
54. Kim SH, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) induces cell death through MAPK-dependent mechanism in osteoblastic cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006; 215 (2): 198-207.
55. Monami M, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care*. 2008; 31 (2): 199-203.
56. Schwartz AV, Sellmeyer DE. Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with Type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2008; 7 (1): 69-78.
57. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPARgamma agonist BRL49653 (rosiglitazone). *Calcif Tissue Int*. 2004; 75 (4): 329-37.
58. Schwartz AV, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (9): 3349-54.
59. Grey A, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (4): 1305-10.
60. Akune T, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest*. 2004; 113 (6): 846-55.
61. Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355 (23): 2427-43.
62. Berberoglu Z, et al. Rosiglitazone decreases serum bone-specific alkaline phosphatase activity in postmenopausal diabetic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (9): 3523-30.
63. Glowacki J, Lian JB. Impaired recruitment and differentiation of osteoclast progenitors by osteocalcin-deplete bone implants. *Cell Differ*. 1987; 21 (4): 247-54.
64. Ali AA, et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology*. 2005; 146 (3): 1226-35.
65. Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care*. 2007; 30 (6): 1574-6.
66. Glibtorg D, et al. Association of pioglitazone treatment with decreased bone mineral density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 (5): 1696-701.
67. Good C, et al. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999; 72 (1): 21-5.
68. Yuksel O, et al. Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Bone Miner Metab*. 2001; 19 (4): 257-62.
69. Dixon JE, et al. Bone mass in hirsute women with androgen excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989; 30 (3): 271-7.
70. Douchi T, et al. Relationship of androgens to muscle size and bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2001; 98 (3): 445-9.
71. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81 (1): 19-25.
72. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75 (3): 779-82.
73. Adami S, et al. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48 (2): 169-73.
74. Glibtorg D, et al. Higher bone mineral density in Caucasian, hirsute patients of reproductive age. Positive correlation of testosterone levels with bone mineral density in hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62 (6): 683-91.
75. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int*. 2008; 19 (2): 129-37.
76. Saag KG, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group*. *N Engl J Med*. 1998; 339 (5): 292-9.
77. Grey AB, Cundy TF, Reid IR. Continuous combined oestrogen/progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 40 (5): 671-7.