

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Diabetes e Osso: da Prevenção à Terapêutica

Diabetes, Obesidade e Risco de fratura de fragilidade óssea

Joana dos Santos Guerra

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Diabetes e Osso: da Prevenção à Terapêutica

Diabetes, Obesidade e Risco de fratura de fragilidade óssea

Joana dos Santos Guerra

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Doutora Maria Cristina Crespo Marques,
Professora Auxiliar, FFULisboa**

2019

Resumo

O processo de renovação óssea está em equilíbrio quando a quantidade de tecido ósseo formada pelos osteoblastos é igual à quantidade reabsorvida pelos osteoclastos.

A idade e algumas doenças podem desequilibrar este processo natural de substituição e assim causar fraturas, como é o caso da Diabetes Mellitus (DM). A DM, tanto tipo I como tipo II, tem um impacto significativo no osso. Este impacto deriva de um pobre controlo dos níveis de glicémia, que vai prejudicar o processo de remodelação óssea através do desequilíbrio de algumas moléculas, como é o caso de: algumas vitaminas, glicolização de algumas proteínas que vão produzir os AGEs e da produção de citocinas pró-inflamatórias e outras moléculas que contribuem para uma resistência à insulina, levando a uma alteração dos seus níveis, bem como de IGF-1, contribuindo desta forma para um declínio na qualidade óssea, uma vez que interferem com o processo de diferenciação dos osteoblastos.

O doente diabético é também um doente de elevado risco de fragilidade óssea, uma vez que alguma da terapia farmacológica prescrita pode exercer um impacto negativo no osso, como é o caso das glitazonas, alguns diuréticos e talvez a insulina.

Para além de todos estes mecanismos, o doente diabético é, por si só, um doente de elevado risco de fragilidade óssea, uma vez que algumas complicações neurológicas características da doença, podem conduzir a um maior risco de queda e, conseqüentemente, a um maior risco de fratura.

Para avaliar o risco de fragilidade óssea, pode recorrer-se a vários métodos, sendo a DMO e o FRAX os mais utilizados.

À DM estão associadas muitas outras doenças, como é o caso da obesidade. Se durante anos se acreditou que um elevado peso corporal e IMC eram sinónimos de elevada DMO e assim reduzido risco de fratura, estudos recentes têm abalado esta certeza, com publicações que sugerem que a massa gorda pode estar negativamente associada à DMO.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Resistência à insulina, Fragilidade óssea, Risco de fratura, Obesidade.

Abstract

Bone turnover is balanced when the amount of bone tissue formed by osteoblasts is equal to the amount resorbed by osteoclasts.

Age and some diseases, like Diabetes Mellitus (DM), can disrupt the natural bone remodeling process which leads to an increased fracture risk. Both types of DM have a significant impact on bone. This is due to a poor glycaemic control, which is going to disrupt bone mineralization process, interfering with some molecules, like: some vitamins, protein glycation which leads to the accumulation of advanced glycation end products (AGEs) and production of cytokines and other molecules that are responsible for insulin resistance, and changes in insulin and insulin growth factor (IGF-1) levels, affecting osteoblast differentiation and contribute to a low bone mass.

The diabetic patient is also a patient at high risk of bone fragility, once that some diabetes treatments have a negative impact on bone health and can increase fracture risk, such as thiazolidinediones, some diuretics and maybe insulin.

Besides all these mechanisms, there are external factors that may contribute to a higher prevalence of fracture. Some neurological complications are quite common in DM and may lead to a higher risk of falling and therefore a higher risk of fracture.

It is possible to predict the risk of fracture with some useful clinical tools that assess bone quality like BMD and FRAX.

Many other diseases are associated with DM, such as obesity. For many years it was thought that obesity and an increased bone mineral density (BMD) were linked with a decreased risk of fracture, recent studies showed up that fat may be negatively correlated with BMD.

Key Words: Diabetes Mellitus, Insulin resistance, Bone fragility, Fracture risk, Obesity.

Agradecimentos

A elaboração deste trabalho não teria sido possível sem o contributo de algumas pessoas. Assim, gostaria de deixar o meu agradecimento a todos aqueles que de alguma forma me ajudaram e motivaram durante este processo.

À professora Doutora Cristina Marques, pela disponibilidade que sempre demonstrou e pela sua sabedoria e interesse que tanto me ajudaram ao longo destes meses.

Às minhas amigas mais antigas, Ana Sofia Lopes e Joana Cunha, por serem sempre tão presentes e por me ampararem em todos os momentos.

Às minhas amigas da faculdade, Ana Margarida Nunes, Ana Raquel Heleno, Bruna Castanheira e Marta Anselmo, pela partilha de todas as aflições e por todo o carinho e amizade.

Ao Nuno, pela paciência, afeto e motivação durante o período de elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, o meu obrigada por toda a força e apoio não só para a realização desta monografia, mas também ao longo de todo o meu percurso escolar. Os ensinamentos, educação e valores que me transmitiram, foram fundamentais para o sucesso pessoal e académico.

Ao meu irmão, João, um obrigada especial, por me animar nos momentos de maior nervosismo e por estar sempre lá para me confortar.

O meu sincero obrigado a todos. Espero que esta etapa, que agora termino, possa de alguma forma retribuir todo o carinho e dedicação que sempre me deram.

Abreviaturas

APDP - Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal

ADA - American Diabetes Association

WHO - World Health Organization

SNS - Serviço Nacional de Saúde

DGS - Direção Geral de Saúde

DM - Diabetes Mellitus

DMI - Diabetes Mellitus tipo I

DMII – Diabetes Mellitus tipo II

M-CSF - Fator de estimulação de colónias de macrófagos

RANKL - Ativador do receptor do fator nuclear kappa-B

AGEs – Produtos finais de glicolização avançada

DMO – Densidade Mineral Óssea

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à Insulina

AMPK - Proteína cinase 5' adenosina monofosfato

GLUT - Transportador de Glucose

PPAR γ - Receptor ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama

ALP – Fosfatase Alcalina

25OHD – 25-hidróxi-vitamina D

ICTP – Péptido C do Colagénio tipo I

FRAX – Avaliação do Risco de Fratura

TBs – Score do Osso Trabecular

pQCT – Tomografia Computorizada Quantitativa Periférica

PINP – Porção N-terminal do Procolagénio Tipo I

PICP - Porção C-terminal do Procolagénio Tipo I

PYD - Piridinolina

DPD - Desoxipiridinolina

CTX – Porção C-terminal do colagénio tipo I

NTX – Porção N-terminal do colagénio tipo I

OMS – Organização Mundial de Saúde

IMC – Índice de Massa Corporal

SNS – Sistema Nervoso Simpático

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral

IL-6 – Interleucina-6

PCR – Proteína C reativa

Índice

1. Introdução.....	12
2. Objetivo.....	12
3. Métodos.....	13
4. Diabetes Mellitus.....	14
5. Diabetes e Saúde Óssea.....	14
5.1 Diabetes e fraturas	17
5.2 Antidiabéticos orais e Risco de fratura.....	17
Metformina	17
Glitazonas	19
Sulfonilureias	21
5.3 Diuréticos e risco de fratura nos doentes diabéticos.....	22
5.4 Risco de fratura em indivíduos insulino-dependentes e não insulino-dependentes	23
6. Avaliação da qualidade óssea.....	24
6.1 Densidade Mineral Óssea (DMO)	25
6.2 Avaliação do Risco de Fratura (FRAX)	25
6.3 Score do Osso Trabecular (Tbs)	25
6.4 Tomografia Computorizada Quantitativa Periférica (pQCT).....	26
6.5 Microindentação	26
6.6 Histomorfometria.....	27
6.7 Marcadores de remodelação óssea	27
7. Diabetes, Disfunção do Tecido Adiposo e Osso – De que maneira poderão estar interligados?	28
7.1 Obesidade	28
7.2 Relação entre a obesidade e o tecido ósseo	29
Vitamina D.....	30
Adipocinas:	30
Citocinas pro-inflamatórias.....	31
7.3 Obesidade e Risco de Fratura	32
7.4 Diabetes, Osso e Obesidade.....	33
Insulina.....	33
Amilina	33

Preptina	34
7.5 Resistência à Insulina e Osteocalcina	34
8. Conclusão	36
Referências Bibliográficas	38

Índice de Figuras

Figura 1: As múltiplas vias de sinalização da metformina e a maneira como afetam o metabolismo celular. Adaptado de (11)	18
--	----

1.Introdução

Mais de 90% dos doentes diabéticos tem excesso de peso ou obesidade (1). Uma vez que estas condições levam a um aumento da resistência à insulina e tendo em conta as complicações que podem advir da diabetes, sendo estas complicações maiores em caso de obesidade, é necessário perceber de que forma se pode tratar estes doentes. O tratamento deve incluir, não só, terapêutica farmacológica mas também terapêutica não farmacológica.

A prescrição da terapêutica farmacológica deve ser feita com cautela, uma vez que alguns fármacos antidiabéticos podem estar associados a risco de fratura óssea (2). Deve-se também ter em conta que doentes obesos podem ter, por si só, maior risco de fragilidade óssea, por isso é muito importante ter em conta todos estes fatores antes de qualquer prescrição médica.

A terapêutica não farmacológica deve incluir um aconselhamento personalizado a cada doente, onde se promove a prática de um estilo de vida saudável, que passa por uma alimentação equilibrada e pela prática regular de exercício físico.

Cada um dos doentes deve ser seguido no tempo, uma vez que tanto a diabetes como a obesidade são doenças crónicas.

Esta revisão da literatura, tem então como objetivo explorar os mecanismos fisiológicos através dos quais a Diabetes e o Risco de fratura estão relacionados e perceber de que formas doentes com estes problemas têm maior risco de fratura, ainda mais quando sofrem também de obesidade. Pretende-se chamar à atenção para estas questões, que são muitas vezes vistas como problemas isolados, quando na verdade devem ser abordadas como um todo.

2. Objetivo

A prevalência da Diabetes Mellitus (DM) tem vindo a aumentar nos últimos anos, bem como os estudos que afirmam que existe uma relação entre esta doença e o risco de fratura. Estes estudos são de diversos tipos, os que associam a diabetes à fragilidade óssea, os que analisam o risco de fratura em indivíduos insulino-dependentes e não insulino-dependentes e os que relacionam o risco de fratura à toma de antidiabéticos orais.

O objetivo deste trabalho é explorar as relações acima mencionadas e tentar perceber de que maneira o excesso de peso contribui para agravar o problema.

Os doentes diabéticos apresentam, regra geral, uma qualidade óssea inferior a doentes não diabéticos. Sabe-se que a DM afeta o tecido ósseo, que se manifesta em fenómenos como a osteopenia e a osteoporose, e que conseqüentemente pode conduzir a fraturas. Com este trabalho pretendemos aprofundar os efeitos da DM no tecido ósseo e as suas conseqüências.

3. Métodos

Para um primeiro contacto com o tema, foi realizada uma pesquisa nos sites da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP) e da American Diabetes Association (ADA), onde tivemos acesso a alguns conceitos básicos da doença. De seguida, foi consultado o site da World Health Organization (WHO), onde foram obtidos alguns dados sobre a obesidade. Consultámos também o site do Serviço Nacional de Saúde (SNS), onde tivemos acesso a alguns manuais elaborados pela Direção Geral de Saúde (DGS) sobre os temas Diabetes e Obesidade. Para uma melhor perceção da fragilidade óssea, consultámos o site do Instituto Português de Reumatologia, onde obtivemos informação sobre a osteoporose.

Seguidamente, foi realizada uma pesquisa mais aprofundada na base de dados PubMed, obtendo-se vários artigos. Para tal usaram-se as palavras chave: *diabetes mellitus*, *glucose levels*, *diabetes therapy*, *bone fragility*, *bone metabolism*, *risk of fracture*, *diabetes and bone*, *fat and bone*, *body mass index*, *diabetes and obesity*.

Durante todo o processo de pesquisa e seleção de informação deu-se primazia aos artigos mais recentes. Foram excluídos os artigos cujo carregamento completo não era possível. Deste modo, no final do trabalho, foram incluídas 78 referências bibliográficas, que incluem artigos científicos, normas da DGS e uma referência do site da WHO.

4. Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada pelo aumento dos níveis da glicémia no sangue e por dislipidemia, que resulta da perda de capacidade do pâncreas de secretar insulina, da perda de ação da insulina nos seus tecidos alvo ou destes dois fatores (3).

Um estado de hiperglicémia permanente, associado a outras alterações metabólicas típicas nos doentes diabéticos, pode causar danos irreversíveis a médio e longo prazo em diversos órgãos, nomeadamente nos olhos, rins e coração (4).

Existem três grandes tipos de diabetes (5)

- Diabetes Mellitus tipo I (DMI): aparece, geralmente, na infância ou adolescência. A produção de insulina é baixa ou nula, resultante de uma destruição auto imune das células β pancreáticas, o que leva a que estes doentes necessitem da administração diária de insulina para manterem os níveis de glucose controlados (6).

- Diabetes Mellitus tipo II (DMII): mais comum em adultos e constitui cerca de 90% dos casos de diabetes. Neste tipo de diabetes, não só há deficiência ao nível da secreção de insulina, como também ao nível da sua ação. A terapêutica passa por um estilo de vida saudável, que inclui a prática de exercício físico e uma alimentação equilibrada. Contudo, a estas medidas é muitas vezes adicionado um ou mais antidiabéticos orais e em último caso, a insulina (4).

- Diabetes Gestacional: caracteriza-se por um aumento da glicémia durante a gravidez, manifesta-se durante o primeiro ou segundo trimestre e geralmente desaparece após a gravidez. As mães e os filhos têm maior risco de desenvolver DMII anos mais tarde (7).

Existem ainda outros dois tipos de Diabetes, menos frequentes (4):

- Diabetes Monogénica: deve-se de uma mutação num gene autossómico dominante (4).

- Diabetes secundária: deriva de outras doenças que afetam o pâncreas (como pancreatites), de perturbações hormonais (como a doença de cushing) ou devido a farmacos (como os corticóides) (4).

Neste trabalho focaremos apenas a Diabetes tipo I e tipo II.

5. Diabetes e Saúde Óssea

Para perceber a relação existente entre a diabetes e o osso é necessário compreender como funciona o tecido ósseo e quais os mecanismos fisiológicos a ele inerentes.

O osso é constituído por quatro tipos de células: as células progenitoras, os osteoblastos, os osteoclastos e os osteócitos (8). Sendo o tecido ósseo, um tecido altamente dinâmico, está constantemente em processo de reabsorção e formação, havendo um equilíbrio entre os dois processos (9). Os osteócitos são as principais células constituintes da matriz óssea e contribuem para a renovação óssea através da regulação de osteoblastos e osteoclastos.

A massa óssea e a morfologia óssea estão constantemente em processo de adaptação a múltiplos fatores, como as variações de diversas moléculas de sinalização ósseas, que inclui variações hormonais e de nutrientes, mas também a variações provenientes da atividade física.

Existem dois processos fundamentais responsáveis pela adaptação. O processo de **remodelação**, em que o velho tecido ósseo é substituído por tecido novo. Este processo consiste em 5 fases: iniciação/ ativação, reabsorção, reversão, formação e terminação.

- Fase de iniciação: acredita-se que o local de remodelação não seja selecionado aleatoriamente, uma vez que apenas o tecido velho ou danificado é substituído. Apesar de ainda não se saber de que maneira as unidade multicelulares do osso reconhecem o sitio a remodelar, é muitas vezes sugerido que os osteócitos detetam a carga mecânica e os danos e recrutam células precursoras dos osteoclastos para a superfície óssea. Os principais sinais osteoclastogénicos são o fator de estimulação de colónias de magrófagos (M-CSF) e o ativador do receptor do fator nuclear kappa-B (RANKL). Quando o RANKL se liga ao seu recetor, inicia-se o processo de iniciação que leva à diferenciação, maturação e ativação dos osteoclastos.

- Fase de reabsorção: quando os osteoclastos maduros já se encontram no sítio de remodelação, passam por um processo de rearranjo e desenvolvem uma estrutura especializada que permite estabelecer um micro ambiente isolado entre os osteoclastos e o osso. Segue-se depois a degradação da matriz óssea, que envolve a libertação de enzimas proteolíticas e o transporte de prótons. O processo de reabsorção inicia-se com a acidificação do micro ambiente, devido à libertação de iões de hidrogénio e à secreção de iões de cloro, que vão provocar a dissolução do tecido mineral ósseo.

- Fase de reversão: as fibras de colagénio, que foram expostas durante a fase de reabsorção, são limpas de forma a preparar a superfície óssea para o processo de formação.

- Fase de formação e terminação: é uma fase que envolve a interação de múltiplos tipos de células, em diferentes estados de diferenciação. São várias as possíveis moléculas de sinalização que contribuem para esta fase, nomeadamente os fatores de crescimento libertados pela matriz óssea durante a fase de reabsorção, produtos dos osteoclastos e seus precursores e sinais dos osteócitos. Nesta ultima fase, há deposição de uma matriz não mineralizada, osteoide, que depois é mineralizada pelos osteoblastos e forma novo tecido ósseo (10).

Quanto a quantidade de tecido ósseo formado pelos osteoblastos é igual à quantidade reabsorvida pelos osteoclastos, a massa óssea está em equilíbrio e o ciclo de remodelação está concluído (9).

A fase de reabsorção demora cerca de três semanas, enquanto a fase de reposição pode demorar três a quatro meses. É importante referir que o processo de reposição precisa de glucose (11).

Existe ainda outro processo, o processo de **modelação**, que ocorre maioritariamente durante o crescimento, mas que também pode ocorrer na vida adulta. É um processo fundamental para dar forma ao osso e ocorre principalmente em superfícies periosteais (membrana de tecido conjuntivo que envolve por completo os ossos) (10).

A idade, algumas doenças ósseas e outras que afetem o osso, podem desequilibrar este processo natural de substituição e assim causar fraturas, como é o caso da Diabetes.

Um controlo rigoroso dos níveis de glicémia contribui para o bom funcionamento do processo de renovação óssea, mas um mau controlo destes níveis prejudica o equilíbrio entre os osteoclastos e os osteoblastos e, conseqüentemente, dificulta o processo de formação óssea (11).

A hiperglicémia compromete a densidade óssea, uma vez que reduz o número e afeta a função dos osteoblastos, inibindo assim a sua maturação e conseqüentemente a mineralização do osso, prejudicando deste modo a resposta de algumas vitaminas, como a vitamina D3, e induzindo a glicolização de algumas proteínas que produzem os produtos finais de glicolização avançada (AGEs) (12).

A acumulação de AGEs nas ligações de colagénio no osso contribuiu para um declínio na qualidade óssea. Os AGEs podem também ser reconhecidos por recetores específicos, RAGE, expressos em diversas células. Quando este reconhecimento ocorre, há ativação de um fator nuclear, o fator kB, que leva à produção de citocinas inflamatórias e a espécies reativas de oxigénio. A produção destes compostos ativa a osteoclastogénese e suprime a diferenciação dos osteoblastos (13).

A pentosidina é um dos AGEs mais estudados. Os seus níveis encontram-se significativamente aumentados em doentes diabéticos com fraturas, quando comparados com doentes diabéticos que nunca sofreram uma fratura (14)(15). Isto indica que os AGEs podem ser, em parte, responsáveis pela deterioração da microarquitetura óssea.

A DMI e a DMII partilham inúmeros mecanismos no que diz respeito a fraturas ósseas, porém estes mecanismos podem afetar o osso de maneira diferente nas duas doenças. Como adiante referiremos, doentes com DMI apresentam uma menor densidade mineral óssea (DMO), o que devia ser sinónimo de maior risco de fratura, mas não, o risco de fratura é maior em na DMII apesar da DMO ser maior. (16). Uma baixa DMO está diretamente associada a complicações microvasculares, como a nefropatia, neuropatia e retinopatia diabética (17). A presença destas complicações microvasculares está relacionada com défices da microarquitetura do osso, o que indica que as doenças microvasculares podem causar uma má irrigação sanguínea do tecido ósseo, afetando negativamente a formação do mesmo, causando desta forma a deterioração da quantidade e qualidade óssea (18).

Tanto a DMI como a DMII estão diretamente relacionadas com a osteoporose, sendo já esta relação bem conhecida. Os mecanismos que estão subjacentes a esta relação são complexos e incluem alterações como: alteração nos níveis de insulina e de Insulin-like Growth Factor (IGF-1) (13). Doentes com DMI manifestam níveis diminuídos de insulina e de IGF-1 enquanto que na DMII o que ocorre é uma resistência à insulina, que com a progressão da doença, evolui para diminuição da sua produção. Baixos níveis de insulina e de IGF-1 afetam diretamente o processo de diferenciação dos osteoblastos e, assim, contribuem para uma baixa massa óssea em idades precoces (19).

Outros fenómenos como a hipercalciúria associada a glicosúria, diminuição da função renal e obesidade (20), contribuem também para anormalidades nas propriedades bioquímicas e contribui para a fragilidade do osso (13).

É importante não esquecer que, para além de todos os mecanismos já falados, existem fatores extrínsecos que contribuem para uma maior prevalência de fratura, nomeadamente o risco acrescido de queda que se verifica nos diabéticos, devido a complicações derivadas da doença (problemas neurológicos, cognitivos e visuais) e aos tratamentos que induzem hipoglicémia (2). Contudo após ajustada a taxa de queda, a diabetes continua independente a ser um fator de risco para o risco de fratura.

5.1 Diabetes e fraturas

As consequências mais graves da diminuição do processo de renovação óssea são as fraturas, o que contribui para a elevada taxa de morbidade e mortalidade desta doença (2). As fraturas da anca, vértebras e do antebraço são as mais comuns e aquelas que apresentam as mesmas características epidemiológicas. Também podem ocorrer fraturas no úmero, costelas e tibia, apesar de menos frequentes (20).

5.2 Antidiabéticos orais e Risco de fratura

O doente com DMII deve ter muita atenção ao estilo de vida que pratica, implementando no seu dia-a-dia mediadas não farmacológicas tais como: uma melhoria na alimentação e a prática regular de exercício físico. Contudo sabe-se que apesar de todos estes cuidados, mais cedo ou mais tarde, será necessária intervenção farmacológica. É sabido que algumas das terapêuticas antidiabéticas podem ter efeitos adversos ao nível da saúde óssea e contribuir para a diminuição da densidade do osso, enquanto que outras parecem ser benéficas e contribuir para diminuir o risco de fratura (21) (2).

Metformina

A metformina é o antidiabético oral de primeira linha na DMII, em especial nas pessoas com obesidade. A dose de metformina é ajustada e personalizada de acordo com o valor de glicémia, sendo que, se for necessário um aumento da dose este tem de ser feito gradualmente, para se minimizarem os possíveis efeitos adversos. (22). É geralmente iniciada

em regime de monoterapia e é apenas associada a outros antidiabéticos orais e/ou a insulina quando os objetivos terapêuticos não são atingidos (23) (11).

A metformina é uma biguanida e é o antidiabético oral de primeira linha, por ser de baixo custo e seguro. Apesar de ser usada há mais de quarenta anos, e de ser o hipoglicemiante mais estudado, o seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido (24).

Muitos descrevem que a metformina, quando administrada, é responsável pelo bloqueio da cadeia respiratória da mitocôndria, o que conduz a uma fosforilação oxidativa e a um aumento dos níveis de AMP/ATP. Estando o rácio de AMP/ATP aumentado, vai haver ativação da proteína cinase 5' adenosina monofosfato (AMPK), que é responsável por regular muitas outras enzimas (Figura 1). O recetor de insulina, estimula o seu substrato 1 o que resulta em sucessivas reações que culminam com a expressão do transportador de glucose (GLUT) nas membranas das células, aumentando assim o transporte de glucose. A AMPK vai ativar o recetor da insulina, bem como o seu substrato e aumenta, deste modo, a sensibilidade á insulina. A AMPK provoca catabolismo, que leva a que se gera energia e ATP para manter o normal funcionamento das células, aumente a sensibilidade á insulina e o metabolismo de glucose e lípidos e diminua a gluconeogénese, especialmente no fígado. Além disso, através da inibição da lipogénese e do aumento do metabolismo de lípidos, a metformina consegue reduzir a quantidade de lípidos hepáticos (11) (24) (25).

Em geral, a metformina influencia o crescimento das células, a proliferação e a apoptose através de inúmeras vias de sinalização. A metformina é excretada na urina não metabolizada e apresenta um tempo de semi-vida de cerca de 5-6 horas. É eliminada por secreção ativa no rim (24).

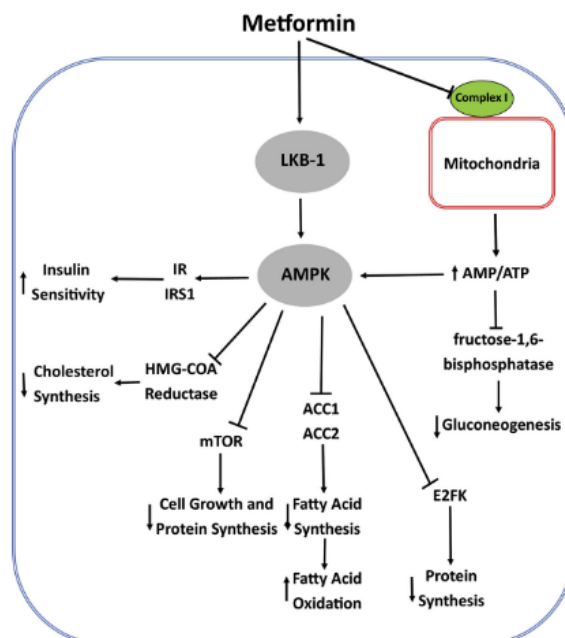


Figura 1: As múltiplas vias de sinalização da metformina e a maneira como afetam o metabolismo celular. Adaptado de (11)

Surpreendentemente, a metformina não tem qualquer efeito ao nível da glucose em indivíduos não diabéticos, e por isso tem vindo a ser estudada a hipótese de ser usada como terapia adjuvante em caso de doenças ósseas (11), uma vez que inúmeros estudos reportam que ao seu uso está associada uma menor probabilidade de fratura.

Estudos recentes mostram que a metformina está associada a um menor risco de fratura. A administração *in vivo* ou *in vitro* de metformina, aumentou a atividade da fosfatase alcalina, a síntese do colagénio tipo I, a expressão de osteocalcina e o depósito extracelular de cálcio (26). Também há estudos que apontam que este antidiabético oral é capaz de estimular a regeneração de lesões ósseas em ratos diabéticos, através do aumento da densidade mineral óssea (27).

Num estudo com ratos que apresentavam lesões periféricas, a metformina reduziu significativamente a progressão da doença, pois apresenta um efeito antioxidante e anti-apoptótico nos osteoblastos (28).

A metformina protege também os osteoblastos dos efeitos de elevados níveis de glucose e dos produtos finais de glicolização avançada (AGE's) (29).

Concluindo, muitas doenças ósseas podem resultar em perda de tecido ósseo e, conseqüentemente, em fraturas. Tendo em conta os artigos a cima mencionados, podemos concluir que a metformina apresenta um potencial terapêutico bastante curioso uma vez que revelou efeitos benéficos na renovação e reparação celular bem como ao nível da proteção do osso contra situações resultantes da diabetes, nomeadamente a hiperglicémia. Contudo, todos os estudos referidos foram conduzidos em meio celular ou em roedores. Seria então interessante a realização de estudos em humanos para validar o efeito clínico da metformina nas doenças ósseas.

Glitazonas

Outra classe de antidiabéticos orais é a classe das glitazonas. As glitazonas mais usadas no tratamento da DMII são a pioglitazona e a rosiglitazona (30). São fármacos hipoglicemiantes que se acredita terem um impacto adverso no osso. Pensa-se que este impacto seja consequência da estimulação existente ao nível do recetor PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma).

Este recetor é abundante no músculo-esquelético, nos adipócitos e no tecido hepático. A sua estimulação resulta numa diminuição da resistência à insulina nos tecidos periféricos. Contudo, o efeito da estimulação deste recetor pelas glitazonas não se faz sentir apenas nos níveis de glucose, afeta também outros locais onde este recetor se expressa, nomeadamente as células estaminais da medula óssea. Estas células têm a capacidade de se diferenciar em múltiplas outras células, como adipócitos e osteoblastos (fundamentais no processo de formação ósseo) (30).

O mecanismo responsável pela degradação óssea aquando do uso de glitazonas ainda não é totalmente conhecido, mas acredita-se que possa resultar da estimulação do recetor

PPAR γ , que se diferencia preferencialmente em adipócitos e não em osteoblastos (processo semelhante ao que acontece com o avançar da idade). Acredita-se também que as glitazonas possam afetar a síntese de estrogénios e androgénios, o que pode comprometer a qualidade óssea (30).

Foi realizado um estudo (31) em 30 mulheres em pré-menopausa com síndrome de ovários poliquísticos. Durante 16 semanas metade das participantes recebeu pioglitazona e a outra metade recebeu placebo. Foram estabelecidos parâmetros de segurança, que incluíam análise de enzimas hepáticas, análise de eletrólitos, contagem de células sanguíneas e a realização de um teste de gravidez. Estes parâmetros foram avaliados no início do estudo, passado 1 e 2 meses e no final do mesmo. Ao fim da primeira semana foram excluídas duas participantes, uma porque ficou grávida e outra porque apresentou efeitos adversos da pioglitazona (tonturas, edema e ansiedade).

Durante o estudo foram realizadas análises ao sangue, que tinham como objetivo averiguar os níveis de testosterona, estradiol, insulina e parâmetros metabólicos do osso: fosfatase alcalina (ALP) 25-hidroxivitamina D (25OHD), péptido C do colagénio tipo I (ICTP), osteocalcina e a paratormona. Foram também efetuadas densiometrias ósseas que avaliaram a densidade mineral óssea nas vértebras lombares (L1-L4) e na porção proximal do fémur.

O estudo reportou um decréscimo na densidade mineral óssea em mulheres a ser tratadas com pioglitazona. Não foram registadas alterações dos níveis de 25OHD ou ICTP, mas os níveis de ALP e de paratormona diminuíram significativamente, o que sugere uma diminuição da atividade dos osteoblastos.

O estudo aponta então para um efeito adverso ao nível ósseo, mesmo em populações relativamente mais protegidas contra a perda óssea, uma vez que a população alvo eram mulheres com síndrome de ovários poliquísticos que se caracterizam por apresentar elevados níveis de testosterona, estradiol e insulina, fatores protetores da perda mineral óssea.

Um outro estudo (32) foi conduzido em 26 mulheres obesas em pós menopausa, com diabetes descoberta recentemente e a serem tratadas com rosiglitazona. O estudo foi realizado durante dois anos e durante este período as participantes foram recomendadas a seguir uma dieta específica e a praticar exercício físico.

O estudo concluiu que a rosiglitazona interfere, a longo prazo, com o normal metabolismo ósseo, havendo apenas uma diminuição ao nível da formação mas não ao nível da reabsorção óssea. Tal fenómeno pode ser explicado pela estimulação do recetor PPAR γ que favorece a produção de adipócitos ao invés de osteoblastos.

Registou-se uma diminuição significativa da regeneração óssea ao nível da coluna. Uma monitorização contínua da densidade mineral óssea revelou que esta tem tendência a diminuir, o que conjuntamente com o risco de fratura aumentado, permite concluir que esta glitazona também tem um impacto significativo na saúde do esqueleto. Contudo este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o reduzido tamanho da população em estudo.

A questão que se mantém é, como é possível prevenir ou reverter a perda óssea causada pelas glitazonas?. São necessários mais estudos para responder a estas e outras questões. Seria também interessante avaliar o impacto que esta classe de antidiabéticos poderá ter no sexo masculino, uma vez que todos os estudos existentes avaliam o impacto em mulheres em estado de pré ou pós menopausa.

É também fundamental ter alguns cuidados aquando da prescrição de glitazonas, principalmente em doentes idosos, onde por causa da idade o processo de regeneração óssea já está por si só afetado. É necessário haver uma avaliação periódica do doente após o início da terapêutica (23) e avaliar a eficácia da mesma. Se não houver resposta ao tratamento, a terapêutica deve ser suspensa e devem ser consideradas outras alternativas.

Sulfonilureias

As sulfonilureias são antidiabéticos orais que não constituem a primeira linha de tratamento, contudo são muito utilizados (23).

A principal função deste antidiabético oral é o aumento da concentração de insulina no plasma, porém isto apenas é possível se houverem células β -pancreáticas funcionais. O aumento da concentração de insulina dá-se devido a dois mecanismos complementares. Primeiramente ocorre uma estimulação da secreção de insulina seguida por uma diminuição da captação hepática. No primeiro mês de tratamento, os níveis de insulina e a resposta da insulina à glucose, aumentam rapidamente, o que conduz a uma diminuição da glucose em circulação. Após este período, os níveis basais de insulina vão baixando (comparativamente aqueles registados no início do tratamento), contudo o valor da glucose em circulação permanece inalterado. A razão para este fenómeno, ainda não é conhecida (33).

Apesar de serem usadas há mais de 50 anos, existem muito poucos estudos que estabeleçam uma relação entre o seu mecanismo de ação e o eventual impacto que possam ter no osso. Os estudos existentes indicam que estes antidiabéticos orais têm uma ação positiva a nível ósseo.

Um estudo, realizado em homens e mulheres japoneses, avaliou a relação entre os tratamentos de diversos antidiabéticos orais (onde estavam incluídas as sulfonilureias) e a densidade mineral óssea e também a presença de fraturas vertebrais. Este estudo concluiu que o tratamento com sulfonilureias em mulheres em pós menopausa apresentava uma relação inversamente proporcional com o risco de fratura vertebral, ou seja, este antidiabético oral tem um impacto favorável ao nível do osso (34).

Embora os estudos disponíveis afirmem que o uso de sulfonilureias reduziu, significativamente, o risco de todo o tipo de fraturas (35), é necessário explorar melhor os mecanismos através dos quais isto acontece, para uma melhor perceção do benefício desta classe de antidiabéticos.

5.3 Diuréticos e risco de fratura nos doentes diabéticos

A grande maioria dos doentes diabéticos tem problemas de hipertensão (21) (36). A presença concomitante destas duas patologias aumenta exponencialmente o risco cardiovascular, sendo necessária uma intervenção farmacológica (36). A classe de medicamentos mais utilizada para este problema é a classe dos diuréticos (37) e dentro desta classe existem três grandes categorias: os diuréticos da ansa, os diuréticos tiazídicos e os diuréticos poupadores de potássio (21) (38). Contudo apenas para os dois primeiros existem estudos que avaliam o impacto destes fármacos no osso.

De forma geral, os diuréticos são responsáveis por aumentar a excreção de água e sódio, mas o mecanismo de ação varia entre eles. Os diuréticos da ansa atuam na porção ascendente da ansa de Henle, inibindo o transporte de sódio e cloro desde o túbulo renal até ao interstício. Esta inibição tem importantes consequências diuréticas uma vez que é no ramo ascendente da ansa que se absorve cerca de 25% do sódio filtrado. Esta inibição faz com que chegue ao túbulo coletor e ao túbulo distal uma grande quantidade de água e sais, que não podendo ser reabsorvidas, são excretadas, podendo mesmo excretar cerca de 20-25% do sódio filtrado pelos rins (38). O diurético da ansa mais utilizado é a furosemida (39) (38).

Os diuréticos tiazídicos atuam bloqueando o transporte de Na^+/Cl^- , na porção distal do túbulo contornado do nefrónio (21), impedindo assim a absorção destes sais desde o túbulo renal até ao interstício, promovendo uma excreção de 5-10% do total de sódio filtrado. Estes diuréticos eliminam volumes de água e sódio muito menores que os da ansa, uma vez que atuam num local onde chega uma quantidade significativamente menor de eletrólitos (38).

Uma das grandes diferenças entre estas duas classes de diuréticos passa também pelo cálcio, uma vez que os diuréticos da ansa aumentam a sua excreção e os diuréticos tiazídicos promovem a sua reabsorção renal (21).

Desde 1990 que tem vindo a ser estudada a relação entre o uso continuado de diuréticos tiazídicos e o aumento da densidade mineral óssea (40).

Um estudo prospetivo (40), realizado entre 1981 e 1984, analisou de que maneira os diuréticos tiazídicos estavam relacionados com o risco de fratura da anca. O uso destes diuréticos foi determinado através de uma entrevista inicial, onde o entrevistador recolheu informação sobre todos os medicamentos prescritos a cada participante (homens e mulheres). Contudo, não foram recolhidas informações sobre a dosagem, duração do tratamento e a ingestão diária de cálcio. Nesta entrevista inicial recolheram-se informações como, idade, sexo, raça, doenças crónicas e estilo de vida.

Foram identificados 240 casos de fratura da anca durante os quatro anos de follow – up, sendo que estes foram sempre confirmados juntos do hospital. A incidência de fraturas foi estudada em diversos grupos, separados por idade, sexo e uso de diuréticos tiazídicos. O estudo concluiu então que o risco de fratura da anca aumenta com a idade, é maior no sexo feminino que masculino e que é menor em indivíduos que fazem medicação com diuréticos

tiazídicos do que em indivíduos que não fazem. O estudo conclui então que os diuréticos tiazídicos têm um efeito protetor ao nível ósseo e que reduzem aproximadamente um terço o risco de fratura óssea.

Um estudo cohort (41), conduzido desde Agosto de 1992 até Abril de 2004, determinou se o uso de diuréticos da ansa estava relacionado com a perda de massa óssea e se era um fator de risco para as fraturas da anca. O estudo foi realizado em quatro regiões diferentes dos Estados Unidos e os participantes eram mulheres com idade igual ou superior a 65 anos. O estudo durou 12 anos e dividiu-se em 8 observações. Foi na quarta observação que foram recolhidos os dados que diziam respeito à medicação que cada participante fazia (prescrita e não prescrita), sendo depois esta medicação categorizada e dividida consoante o tipo de fármaco e a sua marca. Os diuréticos da ansa incluíam a furosemida, a torasemida, a bumetanida e o ácido etacrínico.

Os participantes foram divididos em três grupos: os que usavam diuréticos da ansa continuamente, os que usavam intermitentemente e os que não usavam. Tanto a densidade mineral óssea como as fraturas foram analisadas na quarta e sexta semana, comparando os resultados finais com os iniciais e confirmado sempre a veracidade dos mesmos recorrendo a radiografias. Após serem ajustados fatores como a idade, peso, consumo de álcool e tabaco, atividade física, história de hipertensão e DMII, concluiu-se que os indivíduos que fazem medicação com esta classe de diuréticos aparentam ter uma maior perda de massa óssea, quando comparados com indivíduos que não fazem.

Contudo, são necessários estudos mais recentes para ambos os diuréticos. Para os diuréticos tiazídicos são ainda necessários estudos mais completos para comprovar se estes têm realmente um impacto positivo ao nível do osso e estabelecer a partir de que doses isto acontece. É também importante tentar perceber especificamente que fármacos são e estudá-los individualmente, ao invés de estudar somente a sua classe como um todo.

5.4 Risco de fratura em indivíduos insulino-dependentes e não insulino-dependentes

A insulina é o meio primário de controlo da glucose na DMI, porém é apenas considerada opção no tratamento da DMII quando a alteração do estilo de vida conjuntamente com os antidiabéticos orais não são suficientes para um bom equilíbrio metabólico (42).

A insulina afeta de maneira direta e indireta a osteogénese. O efeito direto é mediado pelo recetor da insulina e pelo recetor do fator de crescimento da insulina (IGF-1), localizados nos osteoblastos. O efeito indireto é mediado através do controlo dos níveis de glucose no sangue e afeta a hormona paratiroideia, o IGF-1 e a vitamina D (12).

Um estudo longitudinal conduzido em 110 mulheres diabéticas, analisou as diferenças existentes ao nível da densidade mineral óssea e do risco de fraturas em dois grupos distintos: o grupo das mulheres dependentes de insulina e o grupo de mulheres que não faziam insulina (fatores como a idade, raça, índice de massa corporal, fase da menopausa, fumador ou não

fumador, duração da diabetes e uso de outros antidiabéticos orais, foram ajustados). O estudo revelou que a toma de insulina está diretamente associada a maiores taxas de declínio de densidade mineral óssea na cabeça do fêmur, em mulheres dependentes de insulina, mas tal não se verifica ao nível da coluna vertebral e da anca (12)

Um outro estudo relaciona o uso de insulina com a presença de fraturas vertebrais, em doentes com DMII. O estudo foi conduzido em homens e mulheres japoneses. O estudo concluiu que as mulheres em pós menopausa tratadas com insulina apresentam risco aumentado de fratura vertebral, quando comparadas com mulheres tratadas com sulfonilureias. Nos homens, não houve relação significativa entre o tratamento da diabetes e o risco de fratura (34).

Contudo estes estudos afirmam que há uma pequena controvérsia relativamente ao efeito da insulina, uma vez que a insulina endógena tem um efeito anabólico no osso, mas a insulina exógena acaba por colmatar este efeito. É também preciso ressaltar que doentes diabético do tipo II insulino-dependentes são, na sua grande maioria, indivíduos idosos e por isso com uma saúde mais frágil, o que significa que há maior risco de fratura por si só (43).

Tendo em conta os estudos existentes e certas disparidades que apresentam, é necessária a realização de mais ensaios com o fim de descobrir se de facto, a insulina afeta ou não a regeneração óssea, uma vez que os estudos apenas encontraram evidências disto em mulheres em estado de pós menopausa. É também fundamental explorar os mecanismos através dos quais a insulina afeta o bom funcionamento ósseo.

6. Avaliação da qualidade óssea

Existem fortes evidências que associam a DM a um elevado risco de fragilidade. A fragilidade óssea que se observa na DM deriva de uma diminuída resistência óssea bem como de fatores extrínsecos ao osso. Tanto a densidade como a qualidade ósseas são fatores determinantes para a resistência óssea.

Apesar da Densidade Mineral Óssea (DMO) e a Avaliação do Risco de Fratura (FRAX) serem ferramentas muito úteis para determinar a resistência óssea, podem por vezes subestimar o risco de fratura (13). Através do avanço da tecnologia, foram desenvolvidos novos métodos, como score do Osso Trabecular (Tbs) e a Tomografia Computorizada Quantitativa Periférica (pQCT) que permitem uma melhor avaliação da qualidade óssea e, conseqüentemente, um melhor cálculo do risco de fratura em doentes diabéticos.

Existem ainda técnicas complementares mas invasivas, tais como a microindentação e a histomorfometria. Os marcadores da renovação celular podem também ser usados para prever fraturas nos doentes diabéticos, uma vez que os seus valores se encontram alterados na doença.

6.1 Densidade Mineral Óssea (DMO)

Atualmente, a DMO é medida com recurso a um raio-X de dupla absorciometria e é o *gold standard* para o diagnóstico da osteoporose e para monitorização da eficácia terapêutica (13).

Regra geral, a DMO é menor em doentes com DMI (16) e em doentes com diabetes há mais anos, porém não são conhecidos os mecanismos que expliquem estes valores. É por esta razão que a utilidade deste método é limitada para prever o risco de fratura nos diabéticos.

Um estudo de 2014 (44) analisou a qualidade óssea em mulheres caucasianas e concluiu que há uma maior incidência de fragilidade em doentes com DMII, apesar de a DMO ser mais elevada. É um paradoxo para o qual ainda não há explicação, mas pensa-se que possa estar relacionados com complicações microvasculares e outras, como a nefropatia, neuropatia e retinopatia diabética (17).

6.2 Avaliação do Risco de Fratura (FRAX)

O FRAX é uma ferramenta bastante utilizada que tem a capacidade de estimar a probabilidade de fratura em 10 anos (13). É uma ferramenta bastante apreciada pela sua simplicidade, uma vez que o seu algoritmo se baseia na DMO, idade, género, peso, altura, historial de fratura, uso de glucocorticóides, se o doente fuma, se o doente bebe e se apresenta sinais e sintomas de artrite reumatóide, bem como se tem familiares próximos com fraturas de fragilidade. Porém, é criticado pela mesma razão, visto que há parâmetros que deviam sofrer uma análise mais detalhada, nomeadamente a exposição a glucocorticóides (aumentam o risco de fratura) e o FRAX apenas dá como opções de resposta “sim” e “não” (45).

Muitas guidelines clínicas recorrem à DMO e à FRAX para identificar os doentes que correm maior risco de fratura e para definir limites para o início de terapêutica farmacológica para a sua prevenção (43). Contudo, tendo em conta os factos acima referidos, é uma ferramenta com algumas limitações uma vez que subestima, por exemplo, o risco de fraturas ósseas no diabético.

6.3 Score do Osso Trabecular (Tbs)

O Tbs é uma técnica que permite avaliar a textura óssea. Esta técnica baseia-se nas variações de cinzento das imagens obtidas por osteodensimetria, sendo que estas variações de pixel refletem a microarquitetura do osso (13). Através da análise da microarquitetura, consegue ter-se uma noção da qualidade e densidade do osso. Esta técnica, quando combinada com a DMO medida no mesmo local, permite uma análise mais detalhada da qualidade óssea e do risco de fraturas osteoporóticas (46).

O Tbs está reduzido na DMII. Para avaliar este parâmetro na DMI, foi realizado um estudo (46) em 119 doentes diabéticos tipo I e 68 controlos. 24 dos 119 doentes já haviam

sofrido fraturas previamente. Estas fraturas eram maioritariamente nas extremidades distais (antebraço, mão e pé), mas também se registaram na anca. Estes doentes apresentavam maiores níveis de HbA1c e níveis significativamente menores de DMO e Tbs. No grupo controlo, apenas em 1 de 68 ocorreram fraturas.

O estudo concluiu então que a ocorrência de fraturas em doentes com DMI estava associada a uma redução do Tbs, sendo que parâmetros como o avançar da idade ou o IMC não apresentaram interferência. Contudo, o género parece ter influência, uma vez que as mulheres apresentaram níveis mais elevados de Tbs.

6.4 Tomografia Computorizada Quantitativa Periférica (pQCT)

A pQCT apresenta algumas vantagens relativamente às outras técnicas(13). É uma técnica não invasiva que permite a medição da DMO volumétrica e estimar os compartimentos de osso trabecular e cortical, separadamente. Apresenta uma elevada resolução das imagens tridimensionais geradas por tomografia computadorizada quantitativa e permite a medição da geometria óssea (47).

Esta técnica representa um avanço na tecnologia e contribui para uma melhor perceção das diferenças ósseas que ocorrem na diabetes, facilitando desta forma a prevenção de fraturas, contudo é uma técnica dispendiosa e por isso ainda não é muito utilizada.

6.5 Microindentação

A microindentação é uma técnica que avalia diretamente as propriedades mecânicas do osso cortical in vivo (13). Consiste na inserção de uma sonda até à superfície do osso cortical da tíbia e na aplicação de um impacto de força controlada, que vai levar à indução de fraturas microscópicas. Após este processo é medida a força óssea e avaliada a qualidade do tecido (48). Existem duas variantes desta técnica: a microindentação cíclica e a microindentação de impacto. Na primeira, vão sendo aplicadas forças relativamente baixas durante uns segundos, na segunda é apenas realizado um impulso de maior força.

A microindentação óssea gera uma medida adimensional, designada de índice de força do material ósseo (BMSi), que se correlaciona com o risco de fratura. Alguns estudos já comprovaram que a BMSi é menor em doentes com DMII, comparativamente a indivíduos saudáveis, porem existe apenas um estudo que avalia este parâmetro em doentes com DMI. Este estudo não encontrou diferenças entre a BMSi de doentes diabéticos tipo I e o grupo de controlo (48).

Um outro estudo, que avaliou a qualidade óssea em mulheres diabéticas tipo II em pós menopausa, vai de encontro ao mencionado anteriormente pois concluiu que as mulheres diabéticas apresentam menor força óssea, quando comparadas com o grupo de controlo (49).

6.6 Histomorfometria

A Histomorfometria é um método que permite estudar a atividade de diversos tipos de células, em condições normais ou de doença (50). A histomorfometria óssea é um método que permite a análise histológica de uma biopsia óssea, com o objetivo de determinar o nível de remodelação óssea. Apesar da biopsia óssea ser uma ferramenta valiosa na detecção de algumas doenças, nomeadamente da osteoporose, o seu uso na prática clínica é limitado. Para além de ser um método bastante invasivo, também não é prático a realização de biopsias em todos os doentes com a doença (13).

É um método de grande importância para a perceção do metabolismo ósseo, uma vez que oferece informação que outras técnicas não fornecem. É um processo capaz de estudar a via patogénica de diversas doenças ósseas bem como definir mecanismos através dos quais os fármacos afetam o osso. Contudo, uma vez que se trata de um método dispendioso e invasivo, ainda não existem muitos ensaios clínicos que recorram a esta análise para avaliar a qualidade do tecido ósseo em doentes com DM (51).

6.7 Marcadores de remodelação óssea

Apesar de a DMO ser o *gold standard* para o diagnóstico da osteoporose, esta técnica não reflete a dinâmica do processo de remodelação óssea. Este processo pode ser facilmente avaliado, de maneira precisa e não invasiva, através da análise dos marcadores de remodelação óssea no soro ou na urina (52).

Estão tradicionalmente divididos em duas categorias: os marcadores de formação óssea e os marcadores de reabsorção óssea.

- Marcadores de formação óssea: produtos que derivam direta ou indiretamente de osteoblastos ativos, expressos durante diversas fases do seu desenvolvimento.

O colagénio do tipo I é um componente importante da matriz óssea e os osteoblastos secretam o seu precursor, o procolagénio, durante o processo de formação óssea. Os péptidos terminais do procolagénio, porção N-terminal do procolagénio tipo I (**PINP**) e porção C-terminal do procolagénio tipo I (**PICP**), são clivados por enzimas durante a formação da matriz óssea e libertados na corrente sanguínea.

A **osteocalcina**, uma das proteínas mais abundantes na medula óssea, também é produzida pelos osteoblastos durante o processo de formação óssea e alguma parte migra para o meio extracelular, onde pode ser detetada e medida. É excretada pelos rins, pelo que também pode ser medida na urina.

O osteóide recém-formado sofre maturação seguida de mineralização e durante este processo os osteoblastos secretam fosfatase alcalina (ALP) para o meio extracelular, onde pode ser medida. Porém, visto que o fígado também secreta ALP, quando se quer detetar a

ALP proveniente do tecido ósseo, realizam-se ensaios para a sua isoforma que deriva diretamente do osso, **BALP** (53).

- Marcadores de reabsorção óssea: produtos de degradação de colagénio tipo I.

As **ligações cruzadas de piridínio**, a piridinolina (**PYD**) e a desoxipiridinolina (**DPD**) são formadas durante a maturação do colagénio do osso, sendo libertadas durante a reabsorção óssea e excretadas na urina na sua forma livre. As formas de PYD e DPD ligadas a péptidos incluem a porção C-terminal (**CTX**) e N-terminal (**NTX**) do colagénio tipo I, que também são libertadas em circulação e excretadas na urina, onde podem ser detetadas e medidas (53).

Estes marcadores têm vindo a ser mais estudados em ensaios clínicos, uma vez que refletem alterações do metabolismo ósseo, conseguindo assim estabelecer o risco de fratura para diversas doenças, nomeadamente a diabetes e a osteoporose (21).

Marcadores como a osteocalcina e a CTX estão significativamente mais baixos em doentes com DM, porém a ALP e a NTX não diferem entre doentes diabéticos e indivíduos saudáveis. A maioria dos estudos reporta que a osteocalcina se encontra diminuída na DMI e marcadores como a CTX, a osteocalcina e a NTX estão diminuídos na DMII e que baixos níveis de PINP e osteocalcina e elevados níveis de CTX e NTX podem estar associado a maior risco de fratura na DMII (13).

Contudo, são necessários mais estudos para estabelecer quais os marcadores específicos da DMI e DMII e que papel estes podem desempenhar na deteção de alterações que podem comprometer a qualidade óssea e assim promover o risco de fratura.

7. Diabetes, Disfunção do Tecido Adiposo e Osso – De que maneira poderão estar interligados?

O desenvolvimento da diabetes é inevitável quando há falência das células β e há resistência à insulina. Sabemos que a um aumento da massa corporal estão associados fatores como um aumento dos ácidos gordos, hormonas, citocinas pró-inflamatórias e outras moléculas que promovem o aumento da resistência à insulina. O excesso de peso e uma elevada massa corporal são fatores centrais para o aumento da incidência da diabetes tipo I e tipo II. Neste capítulo vamos tentar perceber de que maneira a diabetes associada a uma disfunção do tecido adiposo, neste caso a obesidade, contribui para o risco de fratura, para assim identificar e tratar doentes de risco.

7.1 Obesidade

A obesidade foi considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a epidemia do século XXI (54). É uma doença de enorme prevalência nos países desenvolvidos, que atinge tanto homens como mulheres, de todas as raças e idades (55).

A obesidade pode ser diagnosticada recorrendo ao cálculo do índice de massa corporal (IMC), que se baseia no peso e altura de cada indivíduo, sendo este considerado obeso em caso de se obter um valor igual ou superior a 30 (54). Explorando melhor este índice, consegue-se uma definição simples e exata do que é a obesidade, trata-se de uma doença que se caracteriza pela acumulação de gordura corporal em excesso, o que pode atingir graus capazes de afetar a saúde (56).

O excesso de gordura resulta do desequilíbrio entre a quantidade de energia ingerida e a quantidade de energia gasta (56). Este desequilíbrio provem de múltiplos e complexos fatores, nomeadamente a genética, o metabolismo, os hábitos comportamentais e o ambiente social e económico em que se está inserido. Sendo que o desequilíbrio tem tendência a perdurar no tempo, a obesidade é uma doença crónica (55)(56).

À obesidade estão também associados alguns problemas de saúde, uma vez que há um aumento do risco cardiovascular, do risco de DM e de desenvolvimento de alguns tipos de cancro (54).

Tendo em conta todos os riscos acima mencionado, a elevada taxa de mortalidade e morbidade, a diminuição da qualidade de vida, a dificuldade e o elevado custo do seu tratamento (55) é fácil concluir que se trata de uma doença que constitui um sério problema de saúde pública que requer fortes medidas ao nível da promoção de bons hábitos alimentares e da prática de exercício físico.

Com o aumento da prevalência da obesidade (55) e com uma população cada vez mais envelhecida, os grandes problemas de saúde pública da atualidade passam pela DM e pelo risco de fratura.

7.2 Relação entre a obesidade e o tecido ósseo

A relação existente entre a obesidade e o metabolismo ósseo é complexa e ainda não está completamente esclarecida. O impacto que a gordura tem sobre o esqueleto é mediado por fatores mecânicos e bioquímicos (57). Apesar de a obesidade ser caracterizada por uma elevada DMO, estudos que avaliam a microarquitetura do osso têm mostrado resultados discrepantes (58). Ao longo de muitos anos pensou-se que a obesidade tinha efeitos protetores no esqueleto, uma vez que esta doença está associada a um elevado IMC (59). O IMC está incorporado no FRAX e um maior IMC está associado a um menor risco de fratura. Contudo, esta certeza tem sido abalada nos últimos tempos, com estudos que comprovam que a obesidade é benéfica para certas regiões do esqueleto mas desfavorável para outras (60). A intervenção farmacológica e cirúrgica pode também afetar diretamente o metabolismo ósseo.

As células adiposas e o osso estabelecem relação de diversas formas, visando esta relação proporcionar um esqueleto adequado à massa de tecido adiposo que este carrega (61). Inúmeras vias moleculares foram apontadas como sendo aquelas pelas quais o tecido adiposo comunicava com o tecido ósseo. Estas envolvem fatores sistémicos como a vitamina D, adipocinas (leptina e adiponectina), insulina e citocinas pro-inflamatórias.

Vitamina D

A vitamina D exerce efeito positivo nos níveis de cálcio e fósforo, promovendo assim o processo de mineralização óssea. É também responsável pelo controlo da diferenciação de osteoblastos e osteoclastos, o que impulsiona o processo de formação óssea. Os indivíduos obesos, tal como os diabéticos, manifestam uma deficiência em vitamina D, resultante de: sequestro desta vitamina nos stocks de gordura corporal (o que a torna biologicamente indisponível), de uma diminuição da hidroxilação no fígado e diminuição da exposição solar devido ao uso de roupa e menos tempo passado na rua. Níveis reduzidos de vitamina D vão ter um impacto significativo na saúde óssea (58)(62).

Adipocinas:

Adipocina é o termo usado para qualquer substância produzida pelos adipócitos. As duas principais adipocinas são a leptina e a adiponectina, que vão exercer o seu efeito ao nível da saciedade e da resistência à insulina (62). No que diz respeito à sua ação sobre o metabolismo ósseo, há alguma controvérsia.

- Leptina

A leptina é uma hormona citocina-like, é a proteína resultante do gene *ob*. É produzida primariamente pelos adipócitos e atua como um fator de sinalização entre o tecido adiposo e o sistema nervoso central, desempenhando um papel fundamental ao nível da regulação do apetite e da energia, transmitindo sinais de saciedade ao hipotálamo (63).

São vários os estudos que tentam perceber de que forma a leptina tem impacto no osso.

Muitos deles estabelecem uma relação direta entre esta hormona e o tecido ósseo. Os mecanismos diretos falam dos recetores de leptina existentes tanto nos osteoblastos como nos condrócitos, o que sugere que esta hormona aumenta a proliferação e diferenciação dos osteoblastos e promove a formação de nódulos ósseos e inibe a diferenciação dos adipócitos (64).

Por outro lado, há mecanismos indiretos que se baseiam na ação da leptina no Sistema Nervoso Simpático (SNS), onde há inibição da formação óssea através da redução da resistência à insulina e da diminuição do seu efeito anabólico no osso.

Infusões de leptina no terceiro ventrículo de ratos com baixos níveis desta hormona, provocam perda de massa óssea através da inibição do processo de formação do osso (64).

É de referir que a leptina pode ser administrada por via central, o que provocará uma redução drástica no apetite, resultando numa acentuada perda de peso e num aumento da grelina (hormona produzida principalmente pelas células do estômago que desempenha um papel fundamental na regulação do apetite, sendo os seus níveis muito elevados antes de uma

refeição e muito reduzidos após as mesmas) (65). A administração central de leptina e a perda de peso vão ser responsáveis por uma redução abrupta dos níveis de insulina em circulação, o que terá uma repercussão secundária no osso (64).

Concluindo, uma deficiência nos níveis de leptina está associada a um crescimento linear diminuído, a uma massa de osso cortical reduzida, a um aumento do osso trabecular da coluna vertebral mas a uma redução do osso trabecular do fêmur, onde adipócitos de grande dimensão ocupam a maioria do espaço medular. A administração sistêmica de leptina em animais, geralmente resulta numa melhoria ao nível da formação óssea. No entanto, a administração sistêmica de altas doses de leptina pode ter efeitos negativos no osso, semelhantes aos da administração central, uma vez que essas doses estão associadas à perda de peso e à diminuição dos níveis séricos de IGF-1(64) (66). Estudos que avaliem os efeitos da administração de leptina em humanos são escassos.

- Adiponectina

A adiponectina tem sido alvo de múltiplos estudos nos últimos anos, uma vez que se a sua concentração em circulação é muito superior à de outras adipocinas (64). Esta proteína/hormona é produzida e secretada em abundância pelo tecido adiposo e distingue-se das outras adipocinas pelo seu efeito antidiabético, anti-inflamatório, anti-teratogénico e cardioprotetor. É então responsável pela manutenção da homeostase e pela regulação dos níveis de glucose, metabolismo lipídico e vias inflamatórias. Os níveis séricos desta proteína estão relacionados com a sensibilidade à insulina, sendo que baixos níveis estão associados a doença coronária arterial e DMII (67).

Um estudo realizado em 2014 (68) analisou o papel da adiponectina na obesidade e concluiu que a esta adipocina pode exercer um efeito endócrino, parácrino e autócrino na prevenção de diversas doenças que podem derivar da obesidade, como a retinopatia diabética, arteroesclerose, doenças respiratórias e complicações cardiovasculares. Sendo assim, o aumento da expressão da adiponectina e dos seus recetores pode representar uma mais-valia terapêutica no combate à obesidade e às doenças que dela podem advir. Contudo, são necessários mais estudos para perceber o mecanismo fitopatológico desta hormona e assim clarificar o seu possível potencial clínico.

Citocinas pro-inflamatórias

A obesidade está associada a um estado inflamatório permanente, ainda que de baixo grau. Observa-se uma produção anormal de citocinas pró-inflamatórias, um aumento do número de mediadores de fase aguda e a ativação de vias de sinalização inflamatórias. Na obesidade observa-se uma acentuada infiltração de macrófagos no tecido adiposo, sendo estas células a fonte de citocinas inflamatórias. As principais citocinas inflamatórias que se encontram aumentadas em indivíduos obesos são o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), e a proteína C reativa (PCR). A leptina pode também estimular uma resposta inflamatória (59). Inúmeros estudos confirmam que a produção destas citocinas

contribui para o aparecimento e a progressão de diversas doenças relacionadas com a obesidade, nomeadamente osteoporose e osteopenia (69).

7.3 Obesidade e Risco de Fratura

Como já foi referido, a obesidade e a osteoporose são duas doenças que têm visto a sua incidência a aumentar nos últimos anos. Ambas com um grande impacto ao nível da morbidade e mortalidade.

O peso corporal e o IMC são geralmente considerados um forte indicador da massa óssea, tanto em homens como em mulheres. Na verdade, estudos epidemiológicos afirmam que um elevado peso corporal e um elevado IMC são sinónimos de uma elevada massa corporal e, conseqüentemente, de uma elevada densidade mineral óssea que se traduz num reduzido risco de fratura (61). O mecanismo geralmente aceite para justificar esta relação assenta no facto de que um maior IMC induz uma maior carga mecânica no osso, que promove a diferenciação dos osteoblastos e resulta num aumento da DMO para suportar essa carga (61)(70). São também descritos mecanismos em que a resistência à insulina por parte das células adiposas pode contribuir para o aumento de estrogénios e androgénios e assim aumentar a massa óssea (70).

Contudo, surge uma nova teoria que defende que a massa gorda está negativamente associada à DMO. Para perceber melhor a relação entre obesidade e massa óssea é necessário compreender que existem dois tipos de massa corporal, a massa gorda e a massa magra. Um estudo de 2018 (71), realizado em mulheres em pré-menopausa, afirma que a massa magra manifesta um efeito protetor ao nível da DMO mas por outro lado, a massa gorda é prejudicial para a DMO, apesar do seu efeito promotor de diferenciação óssea. Uma possível explicação para este fenómeno assenta no facto das células estaminais da medula óssea humana serem multipotentes, o que significa que se conseguem diferenciar em diversos tipos de células, nomeadamente osteoblastos e adipócitos. As células estaminas da medula óssea tem um reservatório de células no osso, que são utilizadas no processo de renovação e reparação óssea. Porém, com o avançar da idade, verifica-se uma substituição dos osteoblastos por adipócitos e um aumento da gordura da medula óssea está inversamente relacionado com um diminuído volume trabecular ósseo (72). Com o avançar da idade verifica-se também que o recetor PPAR γ produz adipócitos ao invés de produzir osteoblastos, como já foi referido.

Tendo tudo isto em conta, foi realizado um estudo (70) em mulheres sul-coreanas em pós menopausa, com idades entre os 60 e os 79 anos, onde foram avaliados parâmetros como a DMO, fratura das vértebras, marcadores ósseos, peso corporal, IMC, percentagem de massa gorda e diâmetro abdominal. Neste estudo 33% das participantes apresentavam excesso de peso e 38% sofria de obesidade. Após serem ajustadas variáveis como a idade, ser ou não fumador, o consumo de álcool e o aporte de cálcio, o estudo concluiu que uma elevada percentagem de massa gorda e o diâmetro abdominal estão relacionados com uma diminuída DMO e com fraturas vertebrais.

Concluindo, a relação entre a obesidade e a osteoporose depende do conceito de obesidade. Se esta doença for apenas definida com base no IMC ou no peso corporal, vai apresentar um efeito protetor e impede a perda mineral óssea bem como a ocorrência de fraturas. Contudo, se a obesidade é baseada no teor de massa gorda, então já vai ser um fator de risco para a osteoporose bem como de fraturas.

É também de referir que na obesidade se dá acumulação de gordura intramuscular, o que condiciona o bom funcionamento do musculo, aumentado deste modo o risco de queda e, conseqüentemente, aumentando a probabilidade de fratura (57).

7.4 Diabetes, Osso e Obesidade

Em Portugal estima-se que 28,7% dos portugueses, com idades compreendidas entre os 25 e os 74 anos, sofre de obesidade (73) e 13,1% de diabetes (74). Portugal é um país cada vez mais envelhecido, o que contribui para o risco acrescido de osteoporose e fratura óssea.

A obesidade e a diabetes são, por si só, um fator de risco de fratura e estão associadas a uma elevada morbidade. A compreensão de como prevenir, detetar ou tratar as possíveis fraturas é fundamental para estabelecer um bom plano de cuidados médicos para doentes de risco.

Tendo já abordado o impacto da diabetes e da obesidade no osso, bem como os seus mecanismos de ação, daqui para a frente vamos explorar as relações existentes entre ambas as doenças e de que maneira o osso é afetado por elas, conjuntamente.

A obesidade está intrinsecamente associada a uma resistência à insulina e a um quadro de síndrome metabólico. Esta resistência trás consigo conseqüências ao nível do metabolismo (elevados níveis de insulina, amilina e preptina), que podem ter impacto ao nível do metabolismo ósseo (62).

Insulina

Como já foi referido, existe uma pequena controvérsia quanto aos efeitos que a insulina exerce no osso. Contudo, a maioria dos estudos afirma que em doentes que apresentem uma resistência à insulina, nomeadamente na DMII, há uma diminuição da massa óssea, que pode estar relacionada com uma diminuição da secreção de insulina.

Amilina

Um dos processos fisiopatológicos característicos da DMII é a acumulação de amilóide nos ilhéus de Langerhans. Amilóide é um agregado de monómeros de amilina. A amilina pertence à família da calcitonina. É um péptido que é co-secretado conjuntamente com a insulina e que está aumentado na obesidade. Tal como a calcitonina, a amilina também induz a proliferação de osteoblastos e diminui a produção de osteoclastos (75) (64).

Preptina

Este péptido é também secretado pelas células β dos ilhéus de Langerhans e tem também um efeito anabólico no osso, mas não interfere com os osteoblastos (76). Os estudos existentes dizem que, a resistência à insulina pode estar relacionada com o aumento da formação óssea e diminuição da reabsorção óssea logo, com aumento da massa óssea. Este processo deixa de se verificar à medida que há uma diminuição da secreção de insulina, o que conduz a uma diminuição da DMO e a um risco de fratura aumentado (62).

7.5 Resistência à Insulina e Osteocalcina

A osteocalcina é uma proteína constituída por 49 aminoácidos. Está entre as proteínas mais abundantes do osso, é produzida, exclusivamente, pelos osteoblastos e as suas reservas encontram-se na matriz mineral óssea. Devido a estas características, é usada como marcador ósseo (77).

Esta proteína é responsável pela estimulação da proliferação de células β e, assim, pela secreção de insulina. É também responsável pela produção de adiponectina, o que aumenta a sensibilidade à insulina. Como já foi referido, a insulina tem uma ação ao nível da produção e diferenciação dos osteoblastos e da adiponectina, o que sugere a existência de um mecanismo de feedback entre as células β do pâncreas, o tecido adiposo e o osso (62).

Tendo em conta os estudos mais recentes, pode ser estabelecida uma relação hipotética entre o metabolismo ósseo e a resistência à insulina, sendo a osteocalcina responsável por esta relação. Uma hiperinsulinemia iria aumentar o número de osteoblastos, aumentando assim a produção de osteocalcina, que iria estimular a produção de insulina e melhorar a sensibilidade à insulina através da adiponectina (77).

Na obesidade, há uma elevada resistência à insulina e uma diminuição relativa da sua secreção. É também característico desta doença uma diminuição da produção de osteocalcina. Um estudo publicado em 2010 (78) estudou o papel da osteocalcina, adiponectina, leptina e da resistência à insulina em crianças obesas antes e depois da perda de peso. Este estudo foi conduzido em 60 crianças obesas e em 19 crianças com peso normal. No início do estudo foram medidos os níveis das proteínas mencionadas anteriormente e após um acompanhamento de 1 ano destas crianças obesas, onde foram mudados os hábitos alimentares e fomentada a prática regular de exercício físico, o que conduziu a uma perda de peso, os níveis destas proteínas foram medidos outra vez. Os resultados do estudo demonstraram que as crianças obesas apresentavam níveis de osteocalcina significativamente mais baixos, quando comparadas com crianças de peso normal. Após ajustes lineares de idade, sexo e estado da puberdade, o estudo concluiu que a osteocalcina estava negativamente relacionada com a leptina mas não com a adiponectina.

Verificou-se que houve uma perda de peso significativa em 29 crianças obesas o que se manifestou também nos níveis de osteocalcina, que aumentaram exponencialmente, e nos

níveis de leptina, que diminuíram. Nas 31 crianças que não perderam peso, não houve alterações relevantes nos níveis de osteocalcina.

O estudo concluiu que os níveis de osteocalcina são menores em crianças obesas devido à resistência à insulina e aos níveis de leptina. Baixos níveis de osteocalcina refletem uma baixa atividade dos osteoblastos durante o processo de formação óssea, que pode ter um impacto clínico significativo uma vez que há cada vez mais evidências que crianças com excesso de peso apresentam ossos menos mineralizados e desta forma, mais propensos a fraturas, quando comparadas com crianças de peso normal.

Sendo assim, a osteocalcina pode ser uma aposta promissora para estabelecer a relação entre a obesidade e a resistência à insulina.

É também de referir que os doentes diabéticos apresentam níveis igualmente baixos de osteocalcina, o que conduz a uma redução no processo de formação óssea, que se traduz num efeito negativo na DMO nestes doentes (62).

8. Conclusão

O risco de fratura é uma consequência que advém da diabetes e a sua prevenção é uma das atuais metas clínicas. Tal como descrito neste trabalho, existem diversos métodos que permitem a avaliação da qualidade e quantidade óssea. Estes métodos são importantes ferramentas para identificar o risco de fratura, porém alguns tendem a subestima-lo ligeiramente. Uma vez que já se sabe quais os métodos que permitem estabelecer um futuro risco de fratura mais preciso e exato, seria interessante começar a introduzir estes métodos nos futuros ensaios clínicos, para avaliar a qualidade do tecido ósseo em situações como a Diabetes, a obesidade e também para monitorizar a terapêutica farmacológica, com o objetivo de perceber a sua ação no osso. Se isto for feito nos próximos anos, e se se conseguir encontrar um padrão característico destas doenças, será mais fácil estabelecer o risco de fratura e assim identificar populações de elevado risco.

Existem outros fatores que nos permitem ter uma noção mais real do verdadeiro risco, nomeadamente a duração da doença da diabetes, a presença de complicações e o fraco controlo da glicémia. Sendo o risco de fratura real, é preciso ter cuidado com a terapêutica antidiabética prescrita, de modo a evitar certos fármacos em indivíduos com elevado risco de fratura ou, caso sejam fundamentais para o seu tratamento, haver uma monitorização constante do doente.

Seria interessante aprofundar o conhecimento atual sobre a metformina, uma vez que é o antidiabético oral de primeira linha e tem apresentado um potencial terapêutico interessante, revelando efeitos benéficos na renovação e reparação celular do osso.

As glitazonas devem também ser estudadas com mais detalhe, pois têm sido descritas como prejudiciais para o osso, mas todos os estudos existentes são conduzidos somente em mulheres, não havendo referência a como se comportam no sexo masculino.

As sulfonilureias têm demonstrado resultados concordantes e bastante positivos no tecido ósseo, porém os mecanismos por detrás deste papel benéfico ainda não são bem conhecidos.

Os diuréticos precisam também de ser melhor estudados e diferenciados entre si, pois os estudos que existem são muito antigos e foram realizados somente numa classe, não distinguindo os diferentes fármacos dentro dela.

Todos estes estudos seriam interessantes, pois estes fármacos podem ter potencialmente uma segunda aplicação, nomeadamente em caso de doenças ósseas, uma vez que muitos deles mostram efeitos benéficos para o osso.

No que diz respeito à obesidade, é necessário um controlo mais rigoroso e um acompanhamento mais constante em indivíduos obesos. A obesidade é, por si só, uma doença bastante limitativa e, quando conjugada à DM, pode ver todos os riscos inerentes a si aumentados.

A obesidade é uma condição fisiopatológica que condiciona inúmeros processos fisiológicos nomeadamente, o metabolismo do osso através de fatores mecânicos, hormonais e inflamatórios. A relação entre a obesidade e o osso é bidirecional, incluindo um aumento da massa óssea devido a:

- Uma maior necessidade para suportar a maior quantidade de gordura
- Aumento da conversão de androgénios em estrogénios, o que representa um estímulo positivo para o metabolismo ósseo.

Por outro lado, há um efeito prejudicial ao nível do metabolismo ósseo que resulta de:

- Obesidade e o estado inflamatório permanente que conduz à secreção de inúmeras citocinas (TNF- α , PCR, IL-6) e adipocinas (leptina e adiponectina). Enquanto as citocinas têm um efeito negativo no osso, o papel das adipocinas ainda permanece pouco conhecido.
- Doentes obesos têm níveis em circulação diminuídos de vitamina D, principalmente devido ao sequestro desta vitamina nas células adiposas. Tal fenómeno pode prejudicar o processo de formação óssea, alterando a quantidade e qualidade do osso.

O efeito nocivo ou benéfico da obesidade no tecido ósseo, bem como os fatores de risco de fratura, ainda não são bem conhecidos. São necessários mais estudos observacionais e intervencionais para perceber de que maneira se articula esta relação, mas para já a aposta está a ser feita na osteocalcina, uma vez que esta proteína tem mostrado efeitos benéficos ao nível da força óssea.

É também necessário um papel ativos de todos os profissionais de saúde, uma vez que estes doentes devem ser encorajados a perder peso. Deve ser explicado a estes doentes que a adoção de um estilo de vida saudável traria diversos benefícios, nomeadamente ao nível do controlo da glicémia, do perfil lipídico e da tensão arterial, o que reduziria algumas comorbilidades associadas à obesidade e diabetes, tais como problemas cardiovasculares. A perda de peso pode ser um grande desafio para doentes obesos, mas isso não deve ser utilizado como desculpa.

Por fim, são também necessários mais estudos que analisem a qualidade e quantidade do tecido ósseo em indivíduos que sejam, simultaneamente, diabéticos e obesos. É fundamental perceber como estas duas doenças se comportam em conjunto uma vez que a sua presença é uma realidade cada vez mais comum e os estudos existentes apenas analisam o seu impacto no osso separadamente.

Referências Bibliográficas

1. Whitmore C. Type 2 diabetes and obesity in adults Catherine. *Nursing, Br J.* 2010;21(4):761–74.
2. Poiana C, Capatina C. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Densitom.* 2017;(14):1–12.
3. ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus - Definition and Description of DM. 2014;37(January):81–90.
4. Goyal R JI. Diabetes Mellitus Type 2. 2019;(Diabetes Mellitus Type 2).
5. ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2010;33.
6. Michels AW. Type 1 diabetes. 2015;383(9911):69–82.
7. Massa AC, Rangel R, Cardoso M, Campos A. Gestational Diabetes and the New Screening Test 's Impact. *Rev Científica da Ordem dos Médicos.* 2015;28(1):29–34.
8. Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *J Clin Invest.* 2016;126(2):509–26.
9. Sayed SA El, Nezwek TA, Varacallo M. Physiology, Bone. *StatPearls Publ.* 2019;26731472.
10. Lerner UH, Kindstedt E, Lundberg P. The critical interplay between bone resorbing and bone forming cells. *J Clin Periodontol.* 2019;46(S21):33–51.
11. Bahrambeigi S, Yousefi B, Rahimi M, Shafiei-Irannejad V. Metformin; an old antidiabetic drug with new potentials in bone disorders. *Biomed Pharmacother.* 2018;109(November 2018):1593–601.
12. Ruppert K. The effect of insulin on bone mineral density among women with type 2 diabetes : a SWAN Pharmacoepidemiology study. 2018;347–54.
13. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. 2018;
14. Vaculík J, Braun M, Dungal P, Pavelka K, Štěpán JJ. Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):1–7.
15. Neumann T, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehntopf M, Lehmann T, et al. High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1527–33.
16. Strotmeyer ES, Cauley JA. Diabetes mellitus, bone mineral density, and fracture risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(6):429–35.
17. Barzilay JI, Bůžková P, Fink HA, Cauley JA, Robbins JA, Garimella PS, et al. Systemic markers of microvascular disease and bone mineral density in older adults: The cardiovascular health study. *Osteoporos Int.* 2016;27(11):3217–25.
18. Shanbhogue V V., Hansen S, Frost M, Brixen K, Hermann AP. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(10):827–38.
19. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V, Ferrari SL.

- Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Publ Gr*. 2016;
20. Poursmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2029–49.
 21. Antonopoulou M, Bahtiyar G, Banerji MA, Sacerdote AS. Diabetes and bone health. *Maturitas*. 2013;
 22. DGS. Direccção Geral da Saúde - Terapeutica da Diabetes tipo2: metformina. Norma da Direccção Geral da Sauúde. 2011;1–13.
 23. DGS. Direccção Geral da Saúde - Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. Atualizada a 27/04/2015. 2011;28.
 24. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–85.
 25. Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszyńska A. Metformin - its potential anti-cancer and anti-aging effects. *Postepy Hig Med Dosw*. 2017;71:170–5.
 26. Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD, Cortizo AM, Tolosa MJ, Gangoiti MV, et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: In vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res*. 2010;25(2):211–21.
 27. Bastos MF, Serrão CR, Miranda TS, Cruz DF, de Souza Malta F, Duarte PM. Effects of metformin on bone healing around titanium implants inserted in non-diabetic rats. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(10):e146–50.
 28. Lai EHH, Yang CN, Lin SK, Wang HW, Kok SH, Hong CY, et al. Metformin Ameliorates Periapical Lesions through Suppression of Hypoxia-induced Apoptosis of Osteoblasts. *J Endod*. 2018;44(12):1817–25.
 29. Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, Gangoiti M V., Arnol V, Bruzzone L, et al. Metformin reverts deleterious effects of advanced glycation end-products (AGEs) on osteoblastic cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(6):333–40.
 30. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Ann Pharmacother*. 2007;41(12):2014–8.
 31. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Heickendorff L, Hermann AP. 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.
 32. Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone mineral density and remodelling parameters in Postmenopausal diabetic women: A 2-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):305–12.
 33. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2015;11(4):840–8.
 34. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Min Metab*. 2010;28(5):554–60.
 35. Gilbert MP, Pratley RE. The Impact of Diabetes Treatments On Bone Health in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Soc*. 2015;(March):1–20.
 36. Volpe M, Battistoni A, Savoia C, Tocci G. Understanding and treating hypertension in diabetic populations. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(5):353–35363.

37. DGS. Direção Geral da Saúde - Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção Geral Saúde. 2011;026/2011:1–14.
38. Carles Trullàs J, Morales-Rull JL, Formiga F. Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(SUPPL. 1):36–41.
39. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and loop diuretics. *J Clin Hypertens*. 2011;13(9):639–43.
40. W. J, Lon W, Andrea L. Thiazide Diuretic Agent and the Incidence of Hip Fracture. *New English J Med*. 1990;323(16):1120–3.
41. Lim LS, Fink HA, Blackwell T, Taylor BC, Ensrud KE. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women: Clinical investigations. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(5):855–62.
42. DGS. Direção Geral da Saúde- Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2. *Diabetes*. 2011;1–16.
43. Schwartz A V. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: clinical outcomes. *Diabetologia*. 2017;60(7):1170–9.
44. Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, Weinstock RS. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. 2014;1969–73.
45. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey E V. FRAX Update. *J Clin Densitom*. 2017;20(3):360–7.
46. Neumann T, Lodes S, Kästner B, Lehmann T, Hans D, Lamy O. Trabecular bone score in type 1 diabetes — a cross-sectional study. 2015;
47. Jiang H, Yates CJ, Gorelik A, Kale A, Song Q, Wark JD. Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) Measures Contribute to the Understanding of Bone Fragility in Older Patients With Low-trauma Fracture. *J Clin Densitom*. 2018;21(1):140–7.
48. Ballesta S, Jose CJ, Guerri R, Diez A, Herrera S, Ascoeta N, et al. Microindentation in the study of bone properties for type 1 diabetes mellitus patients. *Endocr Abstr*. 2018;
49. Joshua N. Farr, Matthew T. Drake, Shreyasee Amin, L. Joseph Melton III LKM and SK. In Vivo Assessment of Bone Quality in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. *Bone*. 2008;23(1):1–7.
50. Malhan D, Muelke M, Rosch S, Schaefer AB, Merboth F, Weisweiler D, et al. An Optimized Approach to Perform Bone Histomorphometry. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(November):1–11.
51. Moreira CA, Dempster DW. Bone histomorphometry in diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2015;26(11):2559–60.
52. Biver E. Use of bone turnover markers in clinical practice. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(6):468–73.
53. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391–420.
54. World Health Organization - Obesity and overweight: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (consultado a 03/09/2019).

55. Sitzman K. The obesity epidemic. *Am Diabetes Assoc* thanks. 2004;52(1):44.
56. DGS. Direção Geral da Saúde - Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, Obesidade: otimização da abordagem terapêutica no serviço nacional de saúde. Programa Nac para a Promoção da Alimentação Saudável. 2017;68.
57. Walsh JS, Vilaca T. Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(5):528–35.
58. Savvidis C, Tournis S, Dede AD, Dede AD. Obesity and bone metabolism *American Association of Clinical Endocrinologists*. 2018;205–17.
59. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res*. 2011;289(5484):1501–4.
60. Ong T, Sahota O, Tan W, Marshall L. A United Kingdom perspective on the relationship between body mass index (BMI) and bone health: A cross sectional analysis of data from the Nottingham Fracture Liaison Service. *Bone*. 2014;59:207–10.
61. Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;33(3):320–30.
62. López-Gómez JJ, Castrillón JLP, Román DA de L. Impact of obesity on bone metabolism. *Endocrinol y Nutr*. 2016;63(10).
63. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. The Role of Leptin in human Physiology. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):93–100.
64. Reid IR. Fat and Bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503:20–7.
65. Adamska-Patruno E, Ostrowska L, Goscik J, Pietraszewska B, Kretowski A, Gorska M. The relationship between the leptin/ghrelin ratio and meals with various macronutrient contents in men with different nutritional status: A randomized crossover study. *Nutr J*. 2018;17(1):1–7.
66. Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):105–13.
67. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6).
68. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
69. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical Activity. *PLoS One*. 2015;10(3):1–17.
70. Kim KC, Shin DH, Lee SY, Im JA, Lee DC. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med J*. 2010;51(6):857–63.
71. Kim J, Kwon H, Heo BK, Joh HK, Lee CM, Hwang SS, et al. The association between fat mass, lean mass and bone mineral density in premenopausal women in Korea: A cross-sectional study. *Korean J Fam Med*. 2018;39(2):74–84.
72. Schilling T, Nöth U, Klein-Hitpass L, Jakob F, Schütze N. Plasticity in adipogenesis and osteogenesis of human mesenchymal stem cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;271(1–2):1–17.

73. SNS. 2018 - Retrato da Saúde. 2018. 1–88 p.
74. SPD. Diabetes: Factos e Números - O ano de 2014. Vol. 11, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2015. 2015. 0–64 p.
75. Naot D, Musson DS, Cornish J. The activity of peptides of the calcitonin family in bone. *Physiol Rev.* 2019;99(1):781–805.
76. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM, et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic β -cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2007;292(1):117–22.
77. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New Insights into the Biology of Osteocalcin Meredith. *Orthopedics.* 2016;27(9):915–8.
78. Reinehr T, Roth CL. A new link between skeleton , obesity and insulin resistance : relationships between osteocalcin , leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. *Int J Obes.* 2010;852–8.