

Glitazonas y Hueso

Ramón Pérez Cano
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla

GLITAZONAS (TIAZOLIDINEDIONAS)

- Constituyen un grupo de fármacos, cuyo representante más conocido es la Rosiglitazona, con un lugar importante en el tratamiento de la DM-2 , ya que aumentan la sensibilidad a la Insulina.
- Entre sus efectos nocivos secundarios destacan: Ligero aumento de peso, retención hídrica y descompensación en pacientes con fallo cardiaco avanzado.
- En los últimos años ha podido constatarse, además, un efecto negativo sobre el hueso.
- Esto último es importante, ya que la DM-2 produce, por sí sola, un efecto negativo sobre el metabolismo óseo y un aumento del riesgo de fracturas.

Glitazonas y Hueso

- DM-2, masa ósea y fracturas.
- Mecanismo de acción de las Glitazonas
- Acción beneficiosa sobre la DM-2.
- Efecto negativo sobre metabolismo óseo.
- Estudios en animal de experimentación.
- Estudios en humanos con riesgo de fractura.

DIABETES Y HUESO (Meta-análisis)

P. Vestergaard.: Osteoporosis Int. 2007;1

<u>Tipo DM</u>	<u>BMD (z-score)</u>	
	<u>Columna</u>	<u>Cadera</u>
Tipo 1	-0.22±0.01*	-0.37 ± 0.16*
Tipo 2	0.41 ± 0.01*	0.27 ± 0.01*

*p<0.05

DIABETES Y HUESO (Meta-análisis)

P. Vestergaard.: Osteoporosis Int. 2007;18:427-444

RR de Fx. encontrado y RR esperado según DMO

<u>Tipo DM encontr.</u>	<u>Tipo Fx.</u>	<u>RR esp.</u>	<u>RR</u>
Tipo 1	Cadera	1.42	6.95-8.65 <u>(x 5)</u>
Tipo 2	Cadera	0.77	1.38 <u>(x 1.8)</u>
	Toda Fx.	0.85	1.19 <u>(x 1.4)</u>

Mayor riesgo de fractura y menor DMO en la DM con complicaciones.

SÍNDROME METABÓLICO, MASA ÓSEA Y RIESGO DE FRACTURA

Población base del “estudio Rancho Bernardo”.

Total: 417 H. y 671 M.
Sindr. Metab.: 98 H. y 122 M.

Masa ósea elevada en S.M. pero desaparece al ajustarla por IMC. Seguimiento longitudinal durante 1-4 años (2 años).

FRACTURAS NO VERTEBRALES

Hombres

OR (95% IC)

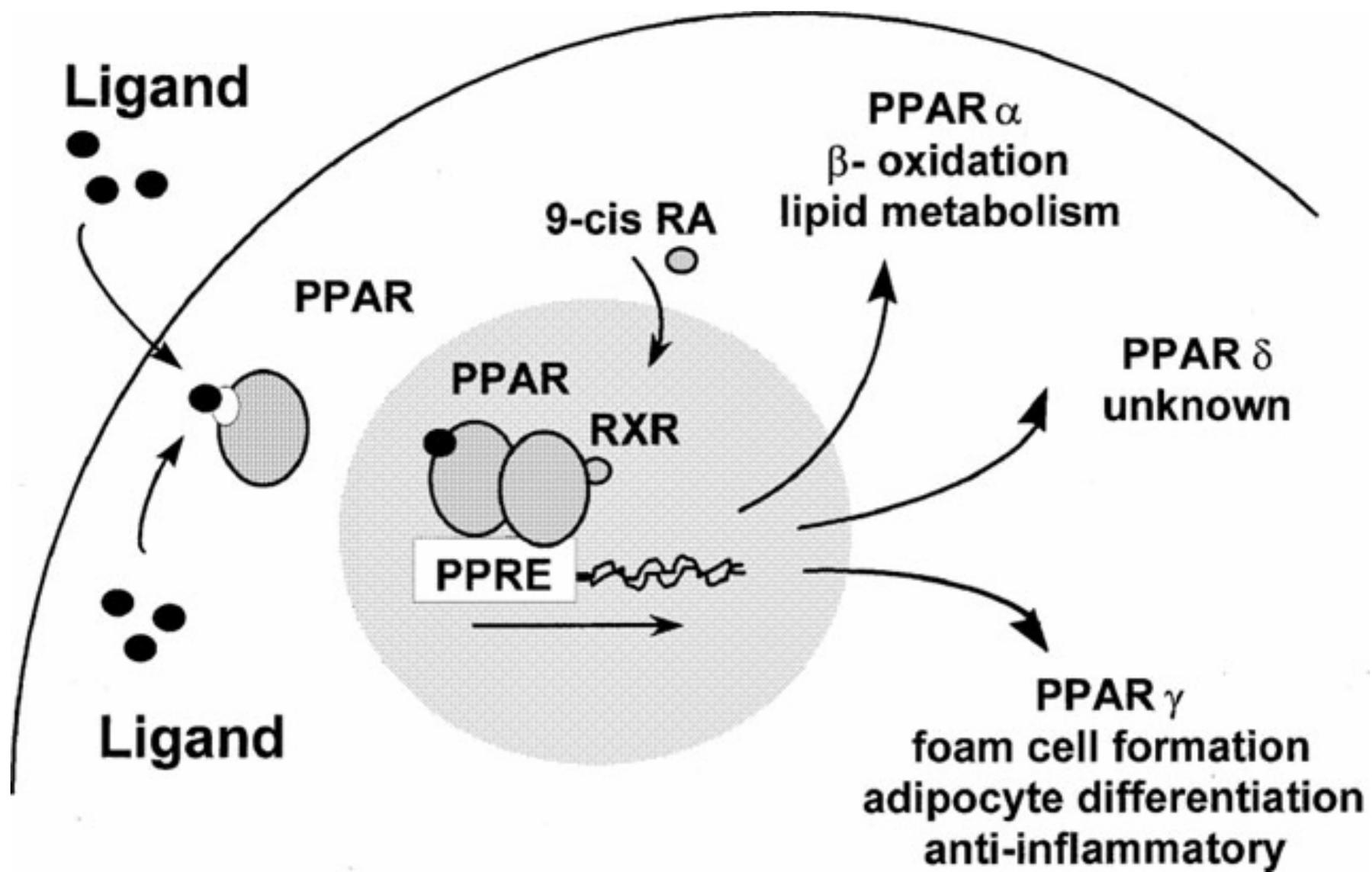
2.48 (0.49-12.60)

Mujeres

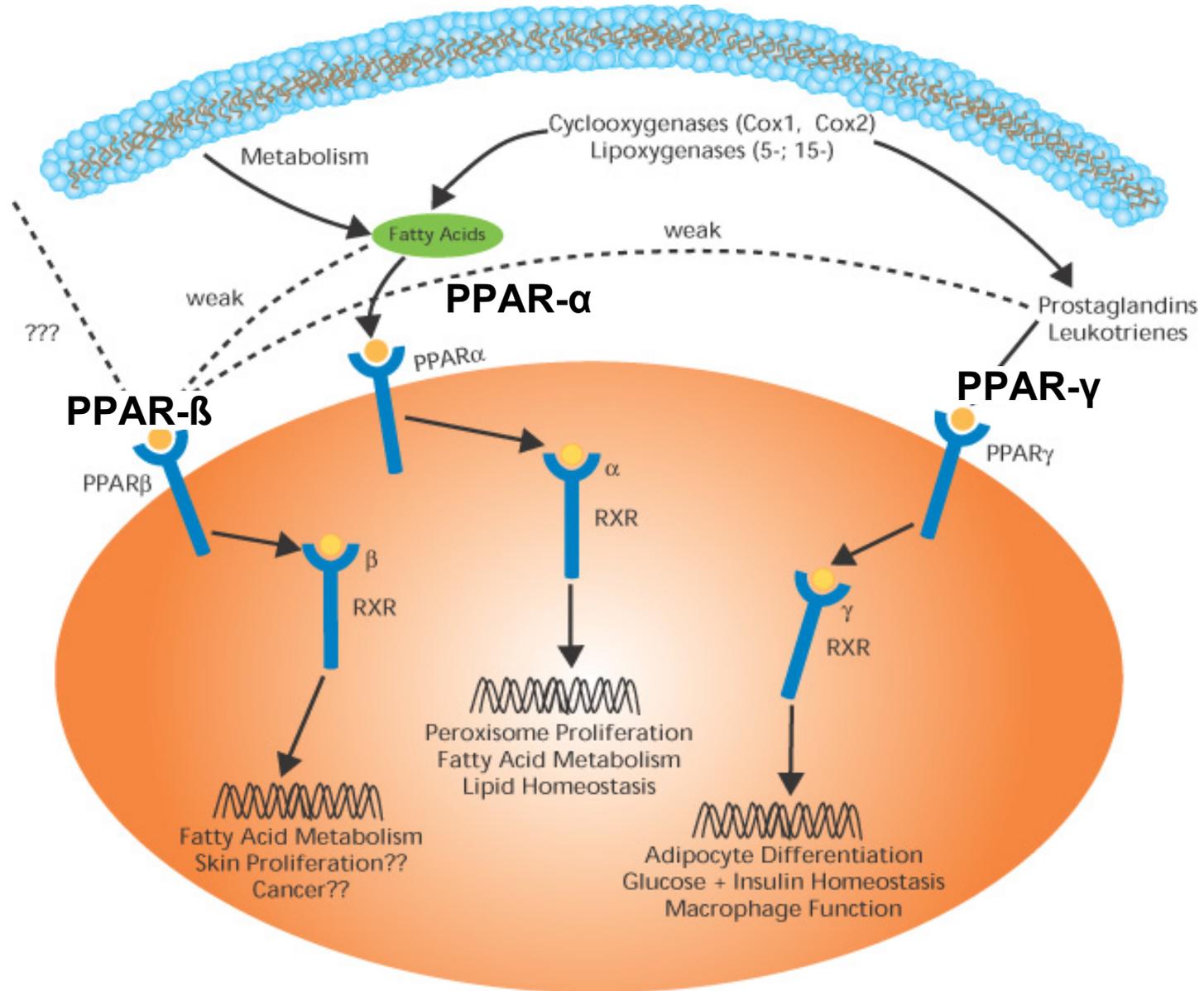
OR (95% IC)

3.76 (1.27-11.13)*

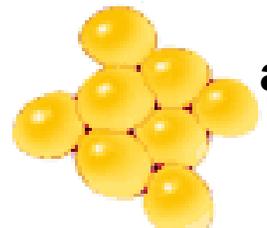
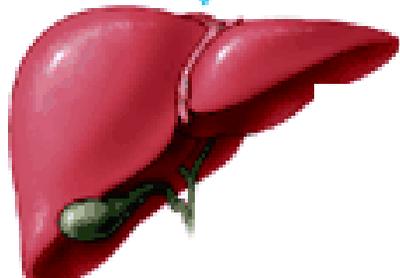
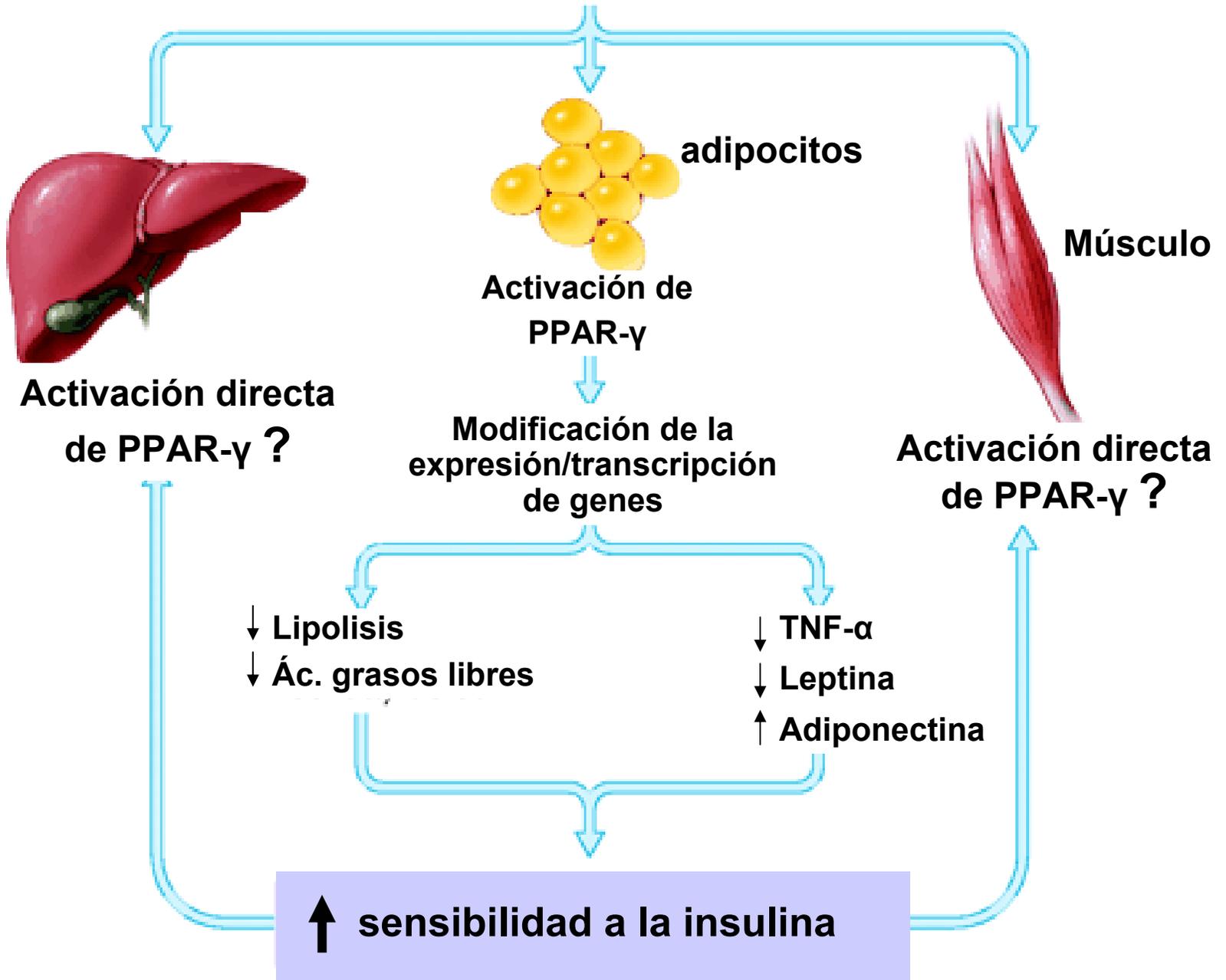
Las Glitazonas son ligandos
(agonistas) del PPAR- γ



Familia de PPARs



Glitazonas



Activación directa de PPAR-γ ?

adipocitos

Músculo

Activación de PPAR-γ

Modificación de la expresión/transcripción de genes

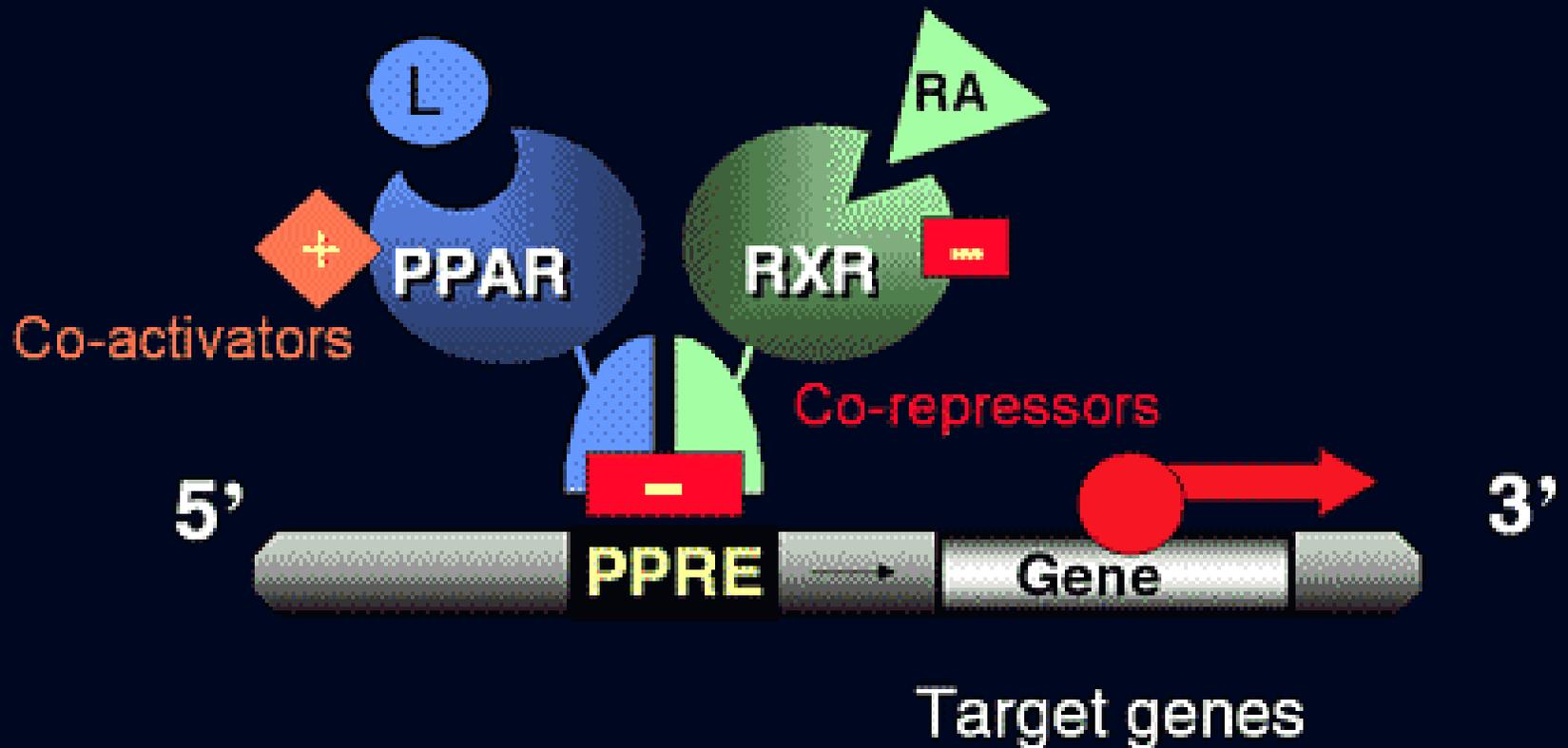
Activación directa de PPAR-γ ?

↓ Lipolisis
↓ Ác. grasos libres

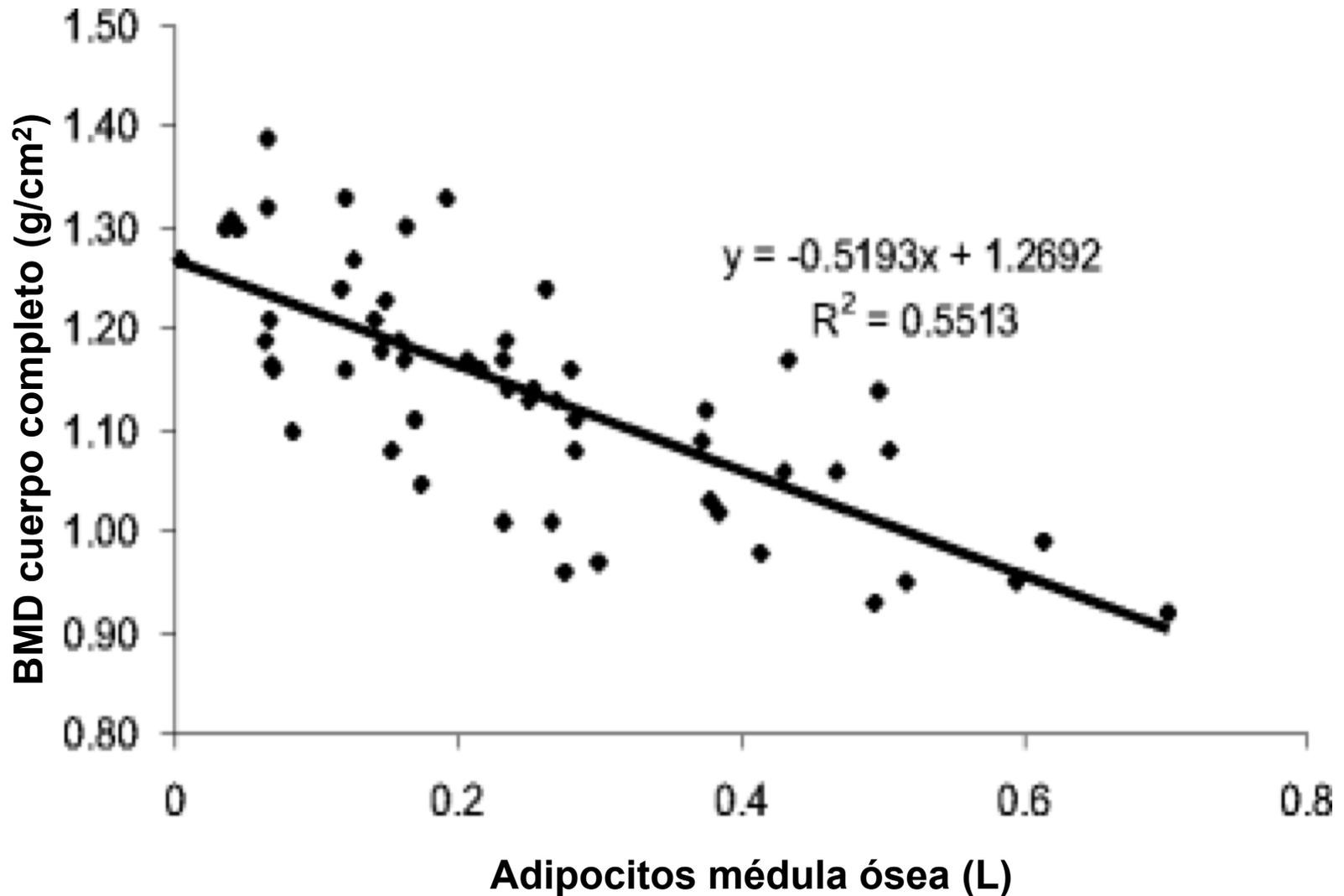
↓ TNF-α
↓ Leptina
↑ Adiponectina

↑ sensibilidad a la insulina

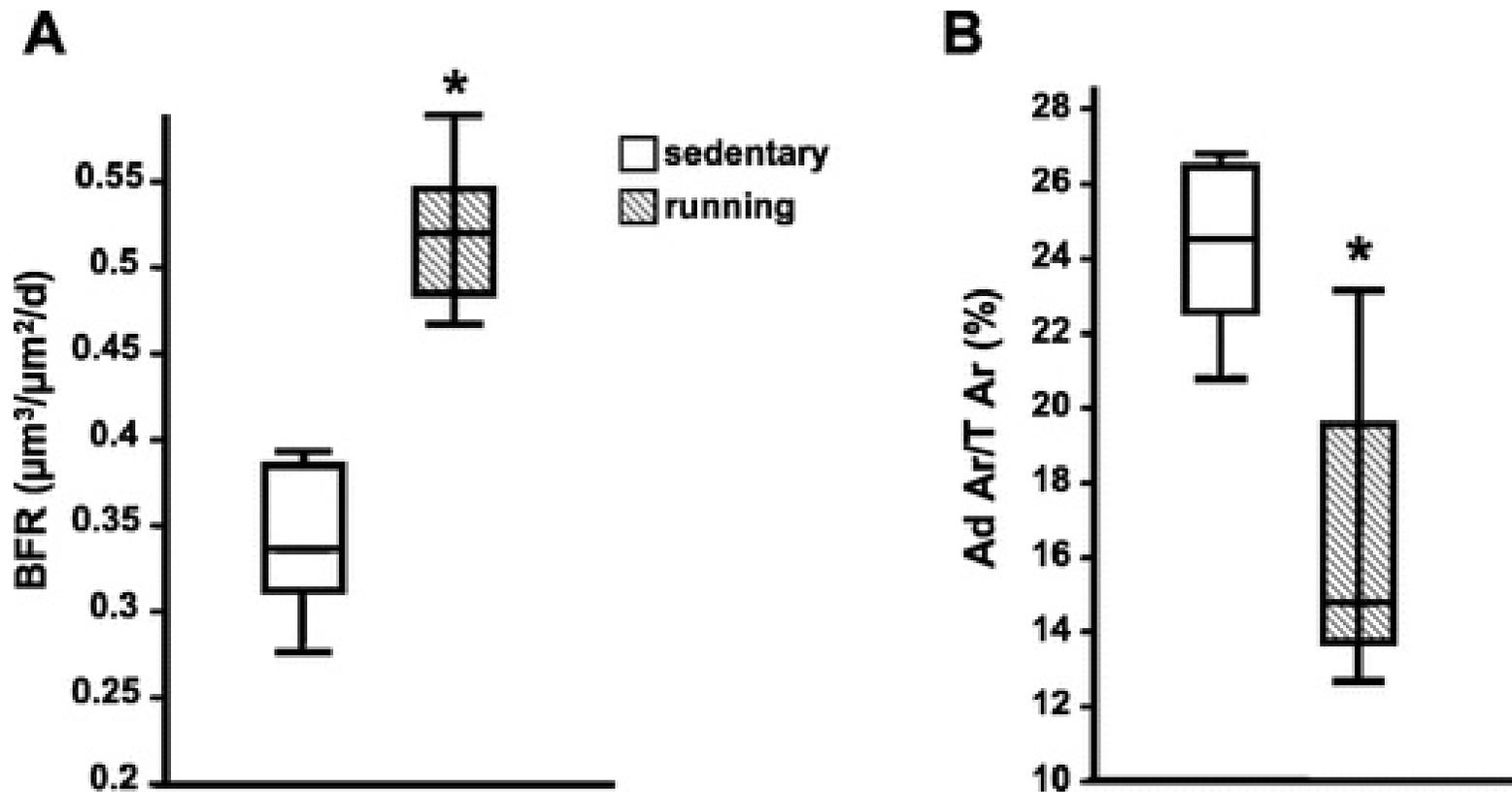
PPAR:RXR transcriptional regulation



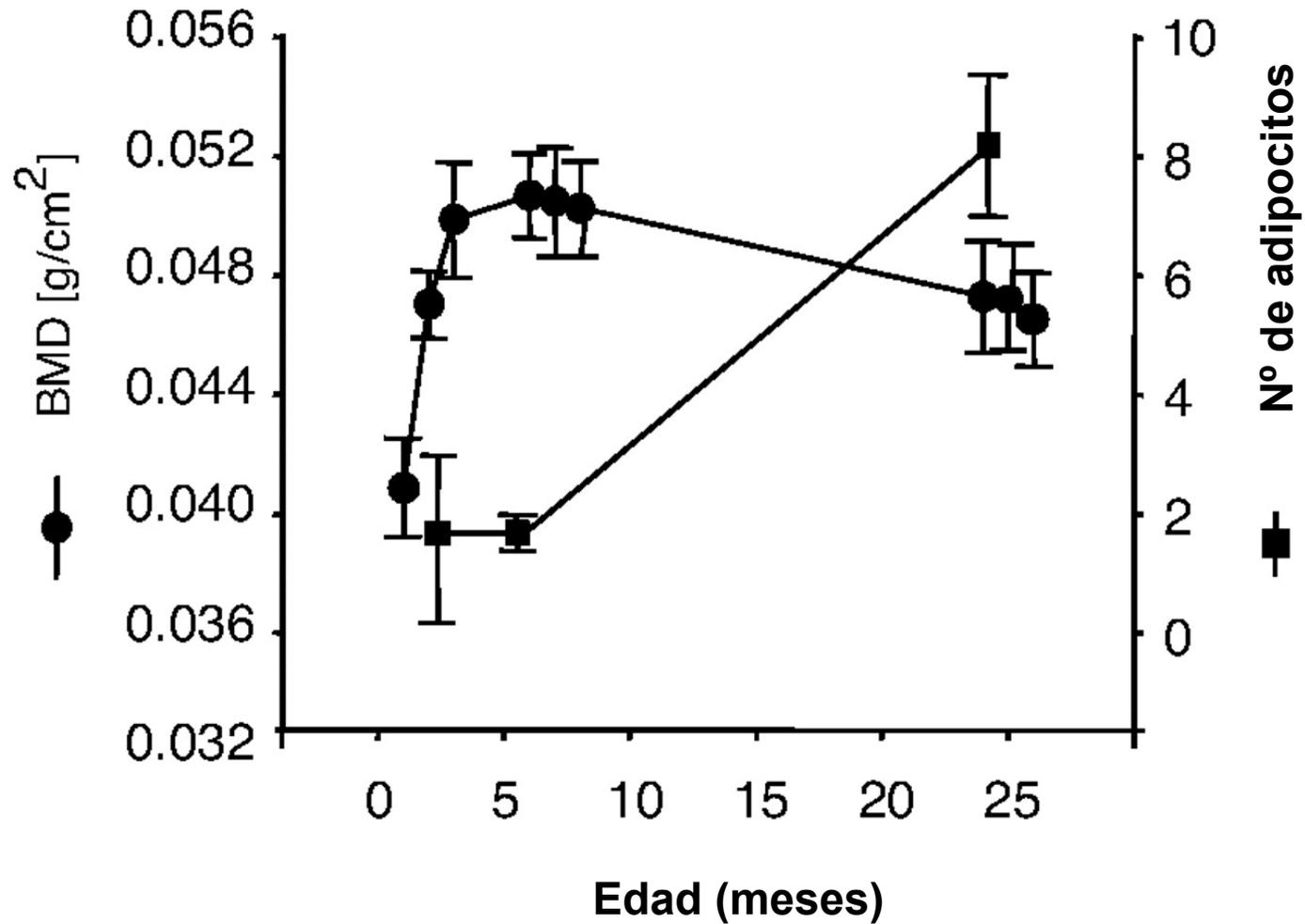
Relación entre BMD y grasa en la médula ósea



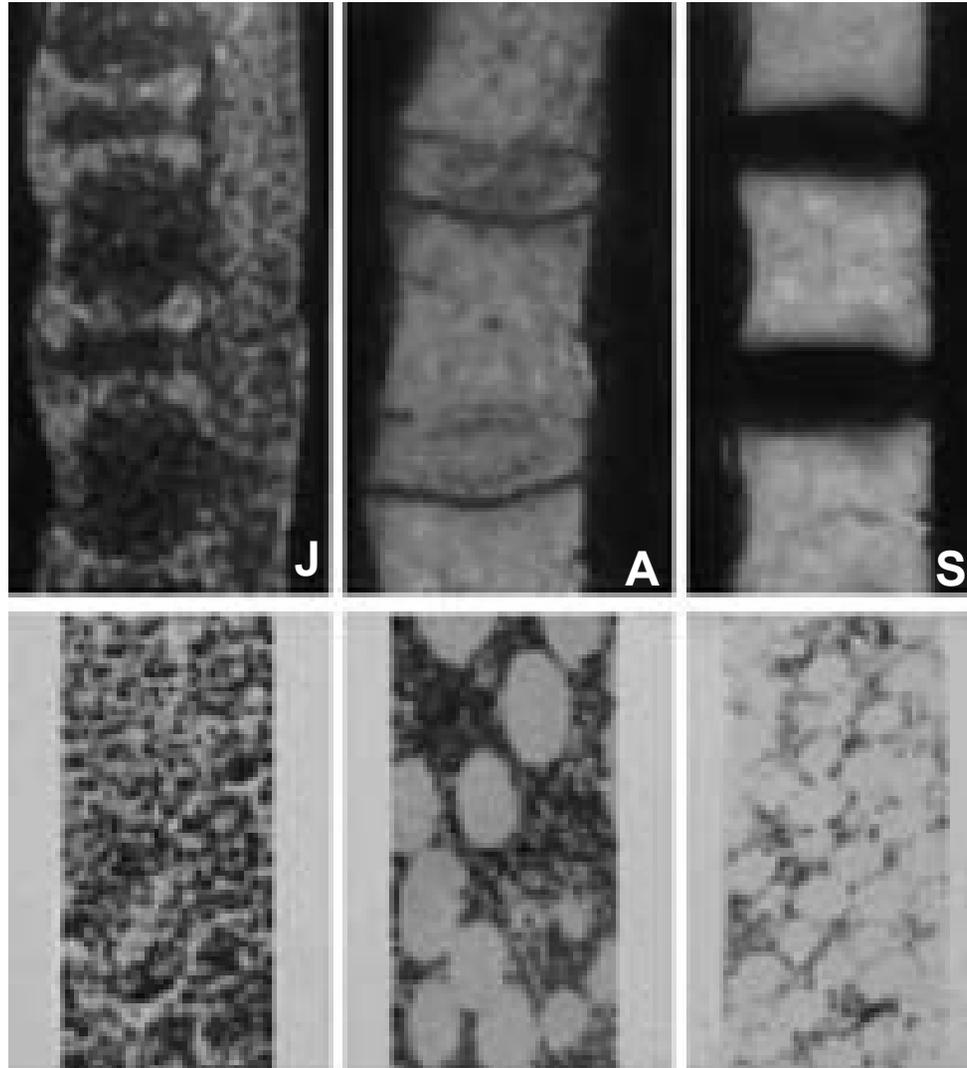
Efecto del ejercicio físico sobre la formación ósea y el contenido adipocitario de la médula ósea.



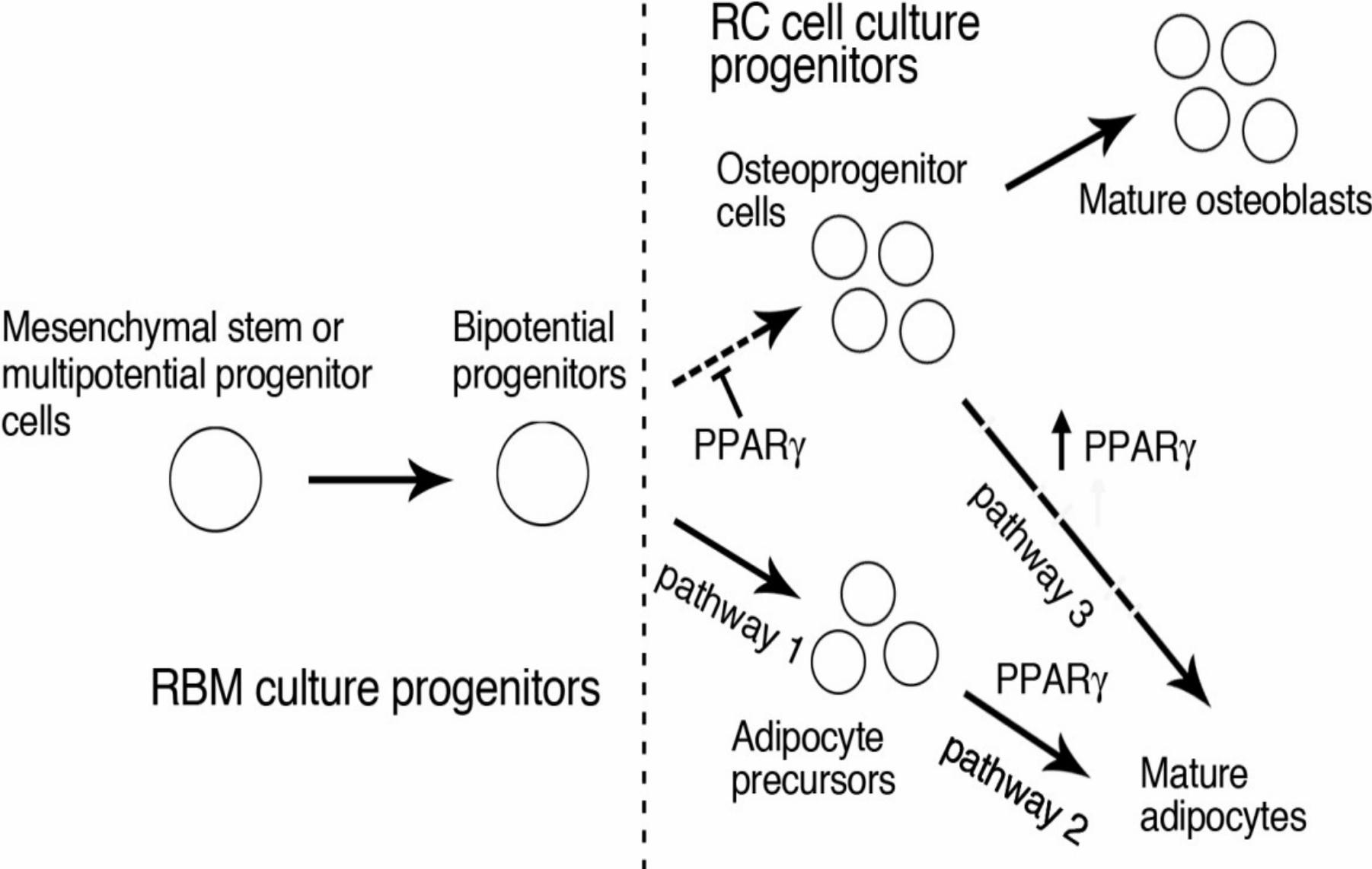
Relación inversa entre BMD y número de adipocitos en la médula ósea



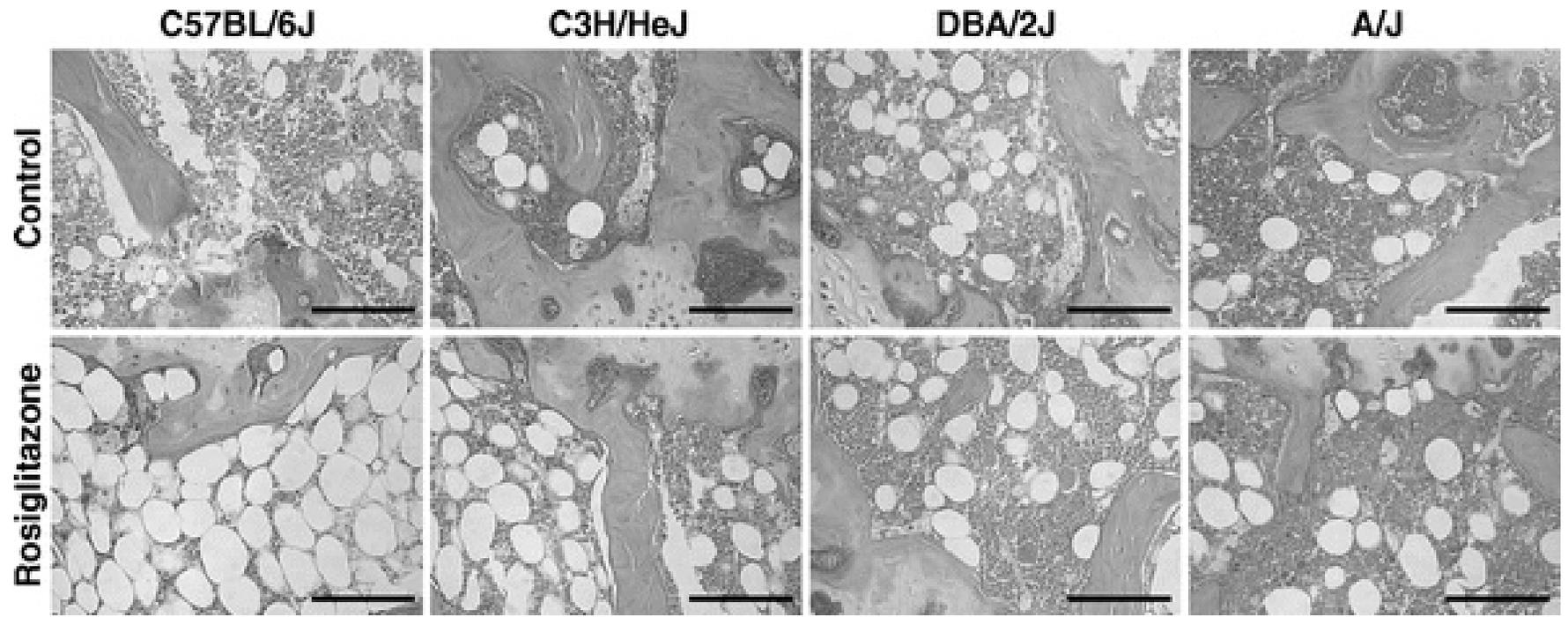
Contenido de grasa de la médula ósea en relación con la edad



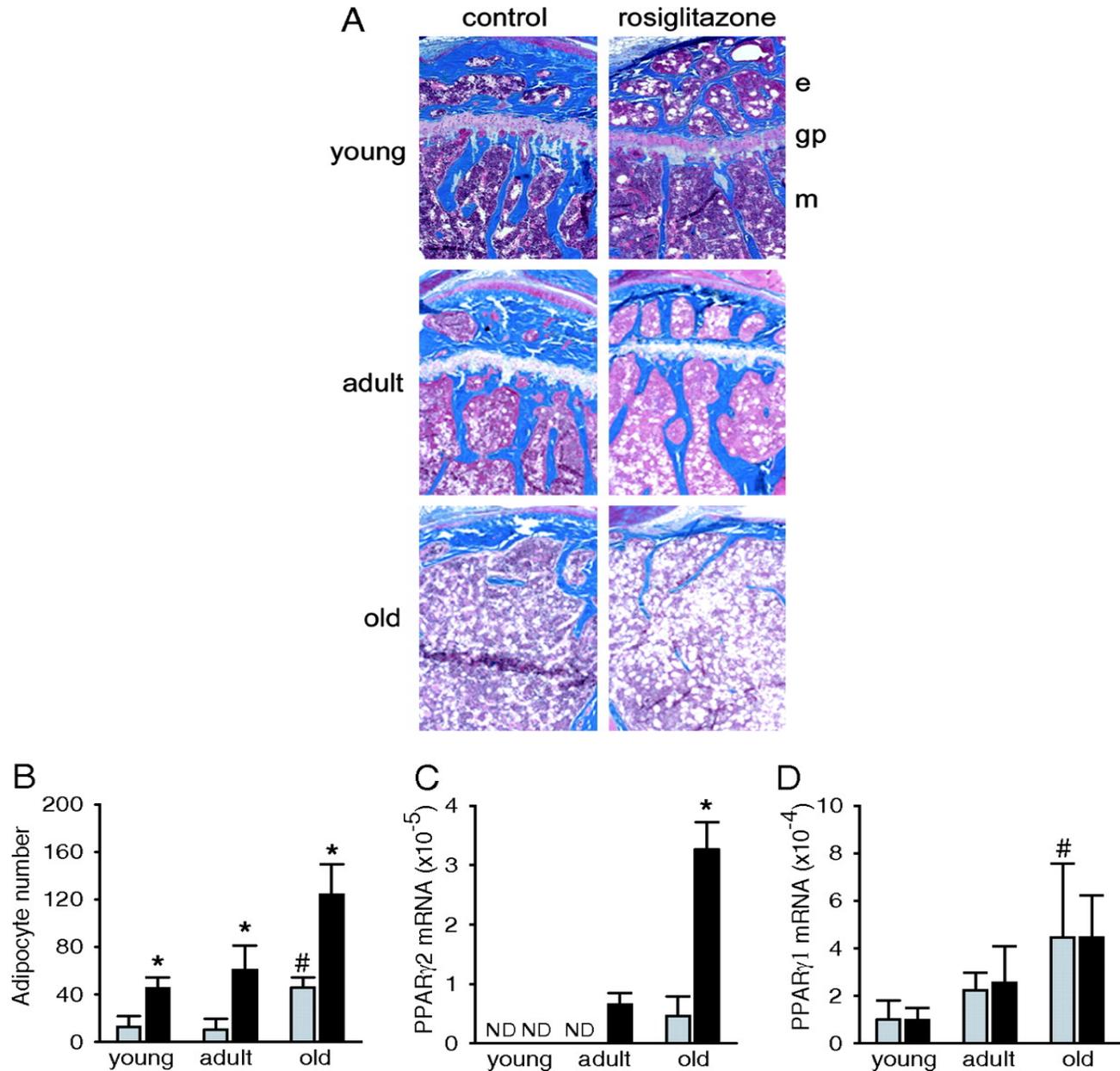
PPAR- γ y diferenciación adipocitaria de la MSC



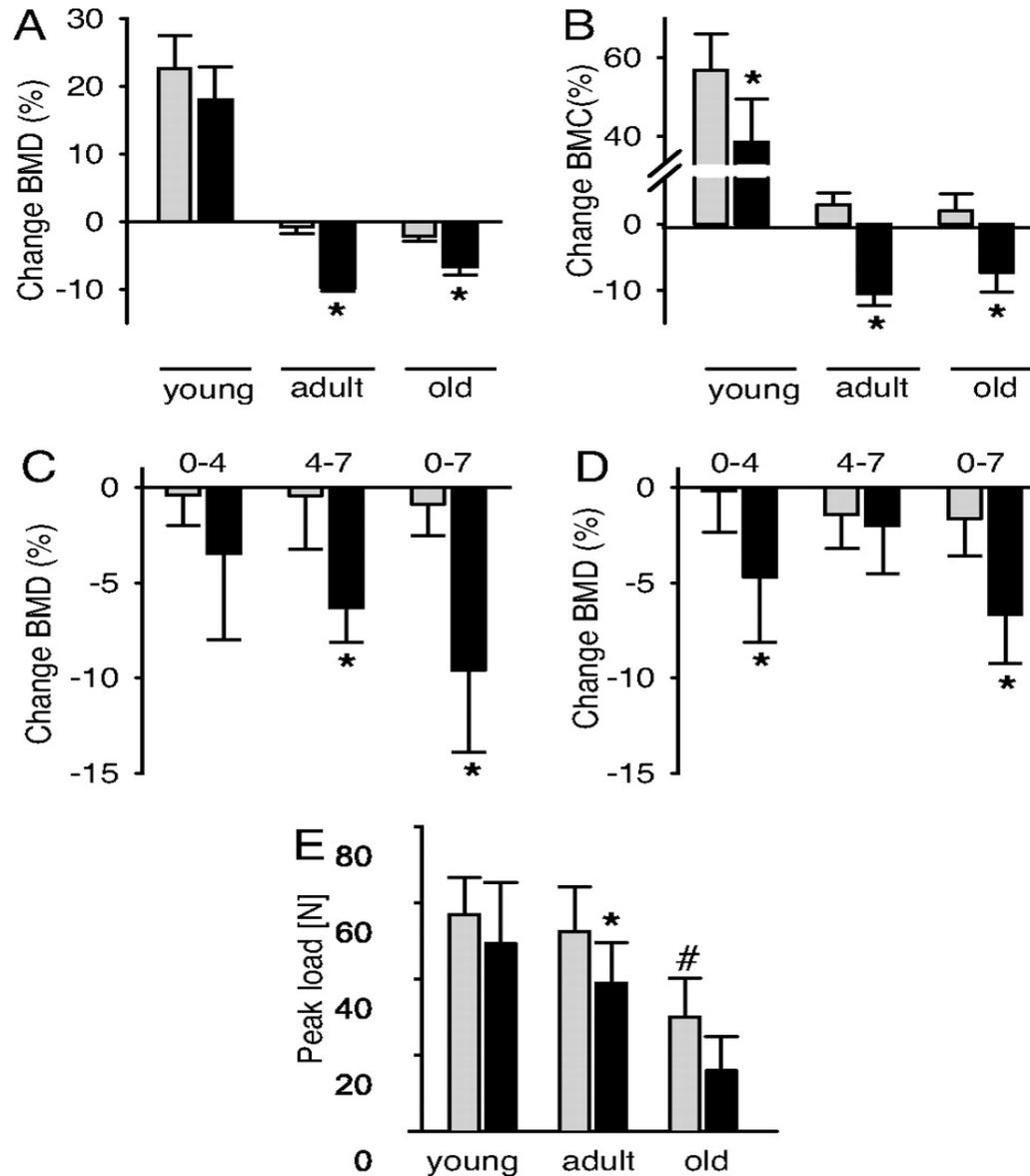
ROSIGLITAZONA Y HUESO. FÉMUR DISTAL DE DISTINTAS ESPECIES DE RATONES



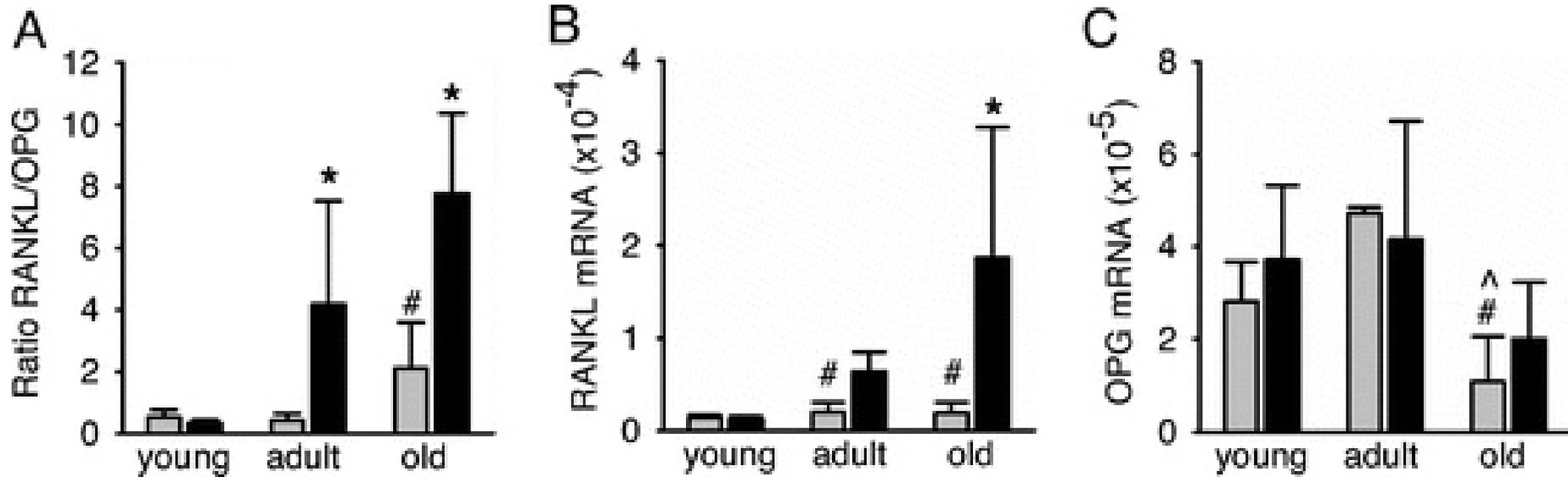
Nº de adipocitos y expresión de PPAR- γ con Rosiglitazone en tibia (ratones).



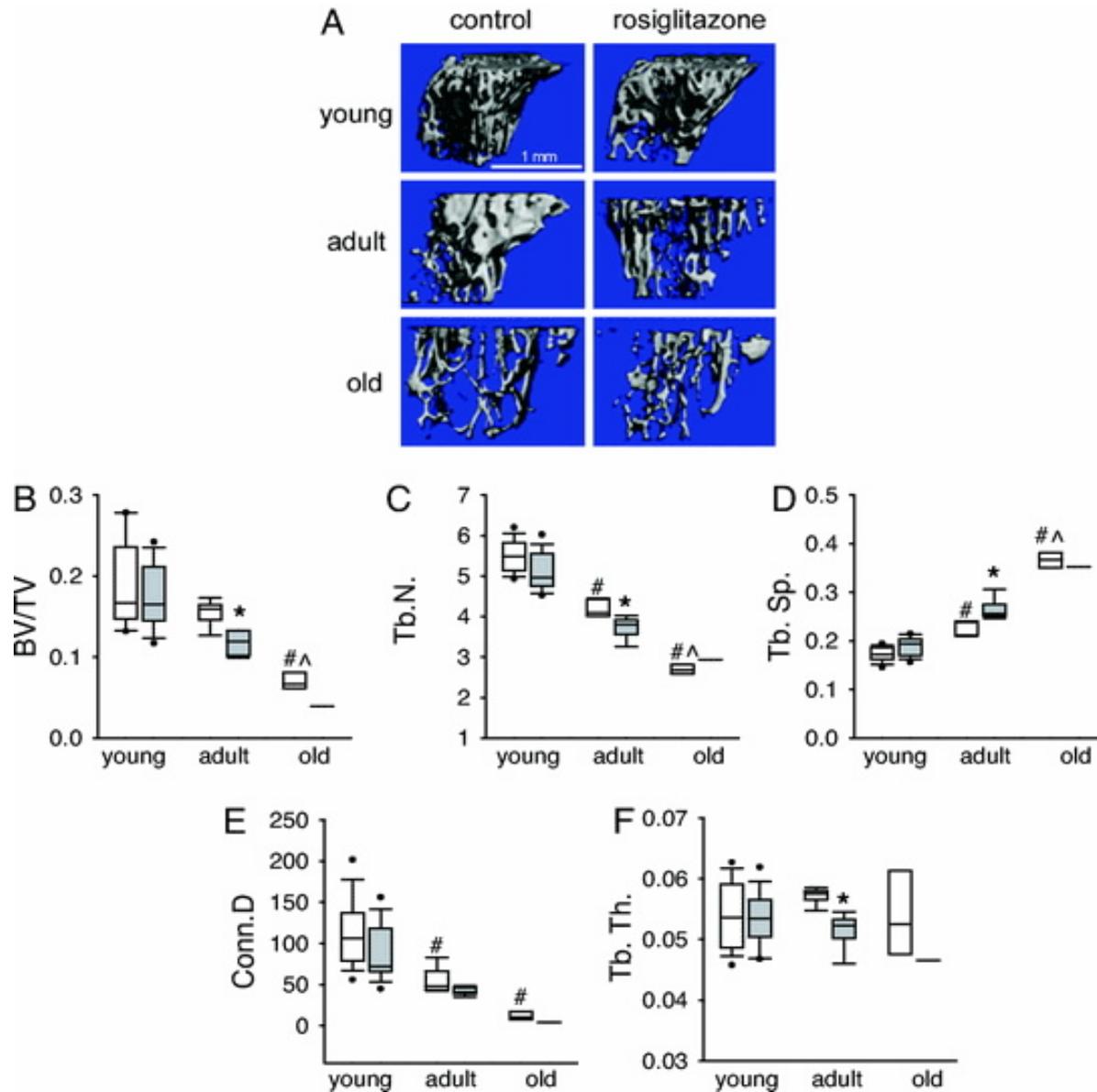
Cambios en BMD, BMC y resistencia ósea con la edad y con el tratamiento de rosiglitazona



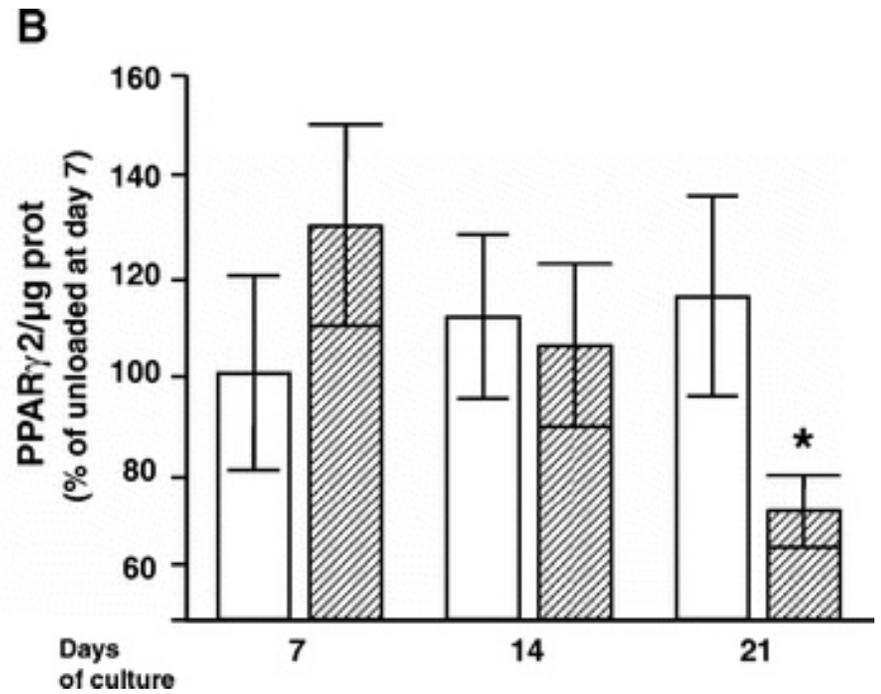
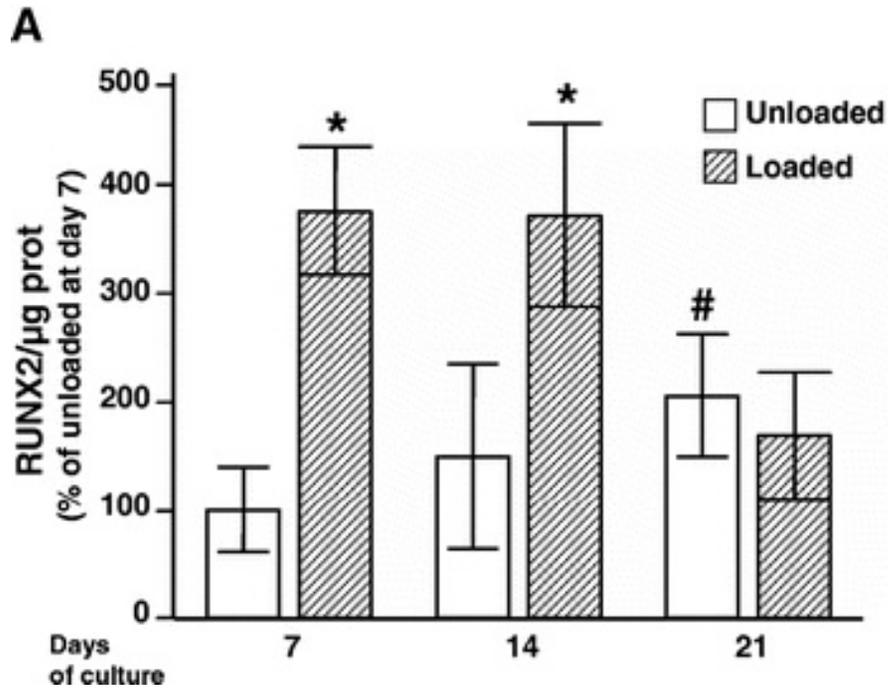
Expresión de mRNA de RANK-L y OPG en relación a la edad y a la administración de Rosiglitazona.



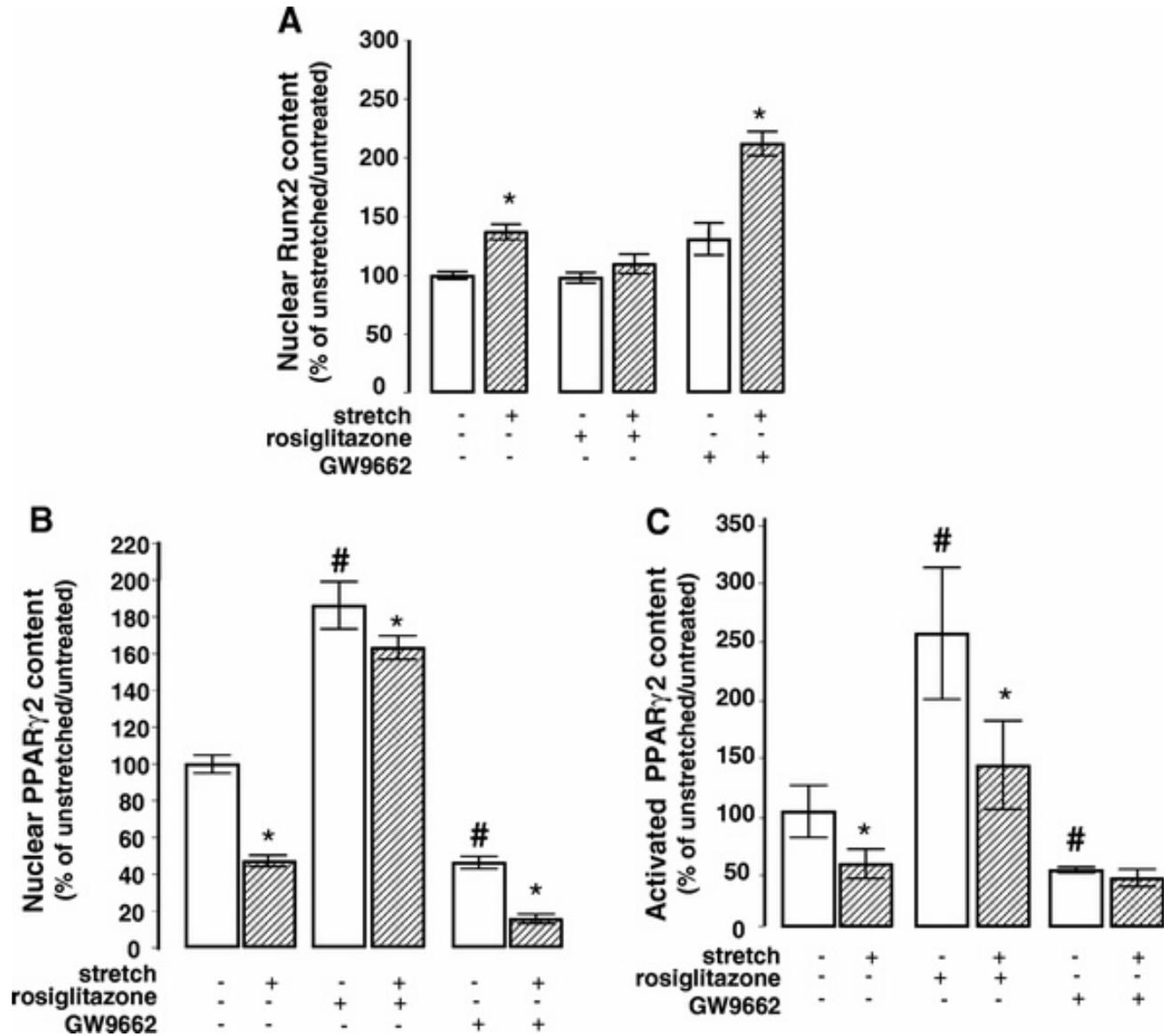
Rosiglitazona y microarquitectura ósea. (μ -TAC)



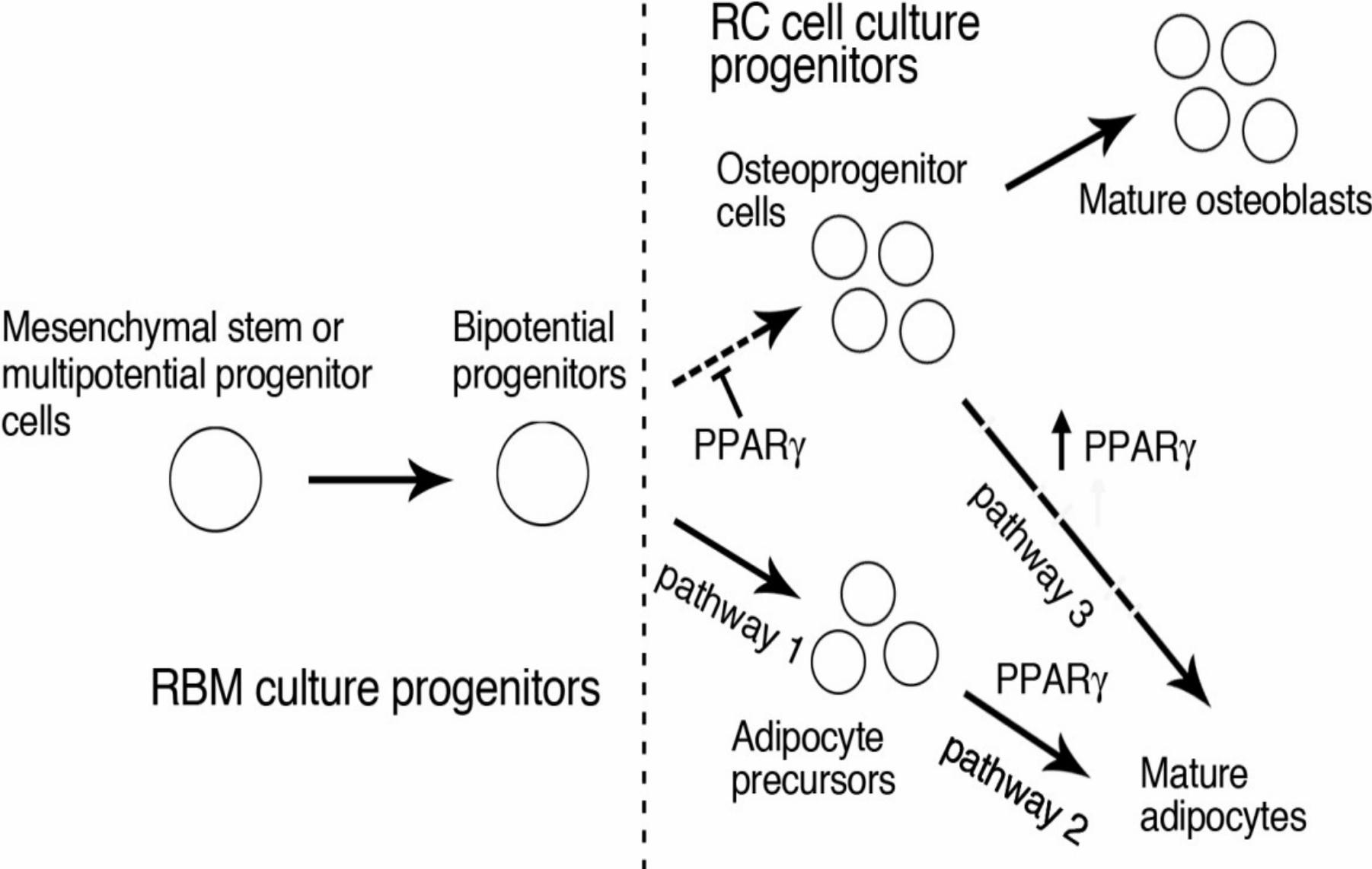
Efectos de la carga sobre la expresión de Runx-2 y PPAR- γ 2



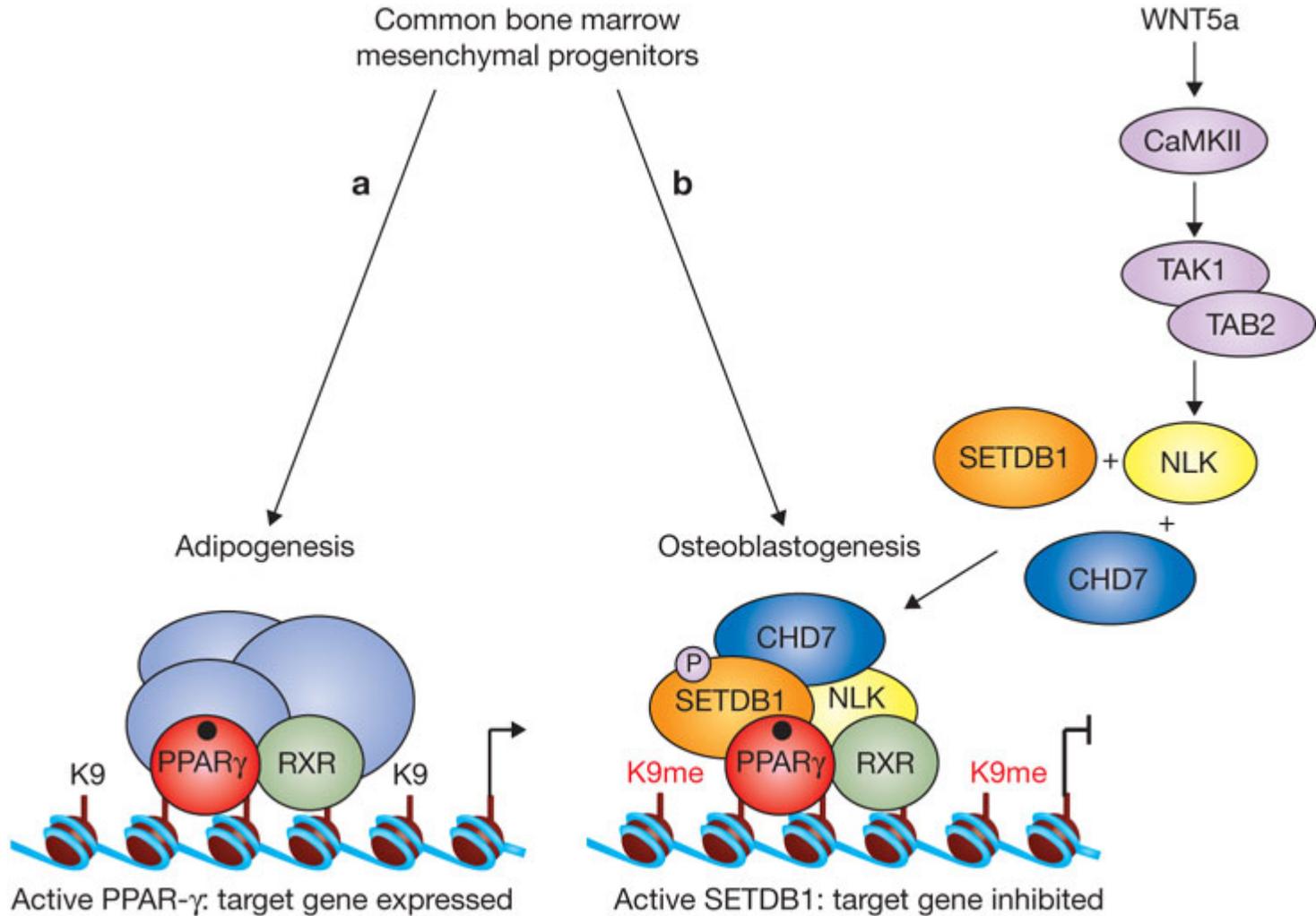
Efectos de la Rosiglitazona sobre la expresión de Runx-2 y PPAR- γ inducidos por la carga mecánica.



PPAR- γ y diferenciación adipocitaria de la MSC



INTERRELACIÓN ADIPOGÉNESIS- OSTEOSTOGENÉNESIS



Glitazonas y Fracturas (Casos-Controles)

Base de datos de U.K. General Practice Research

Pacientes de 30 a 80 años con una fractura incidente entre 1994 y 2005.

Se encontraron 1020 fracturas por trauma mínimo que habían hecho tratamiento con Glitazonas y se eligieron 3728 controles comparables.

Se objetivó que después de 12 -18 meses de tratamiento:

ROSIGLITAZONA **O.R.: 2.38 (1.39 – 4.09)** □

PIOGLITAZONA **O.R. 2.59 (0.96 – 7.01)**

Asociación independiente de cualquier otro factor y es particularmente importante en las fracturas periférica (cadera y muñeca)

A.D.O. y Fracturas (Estudio ADOPT)

Rosiglitazona

Metformina / gliburide

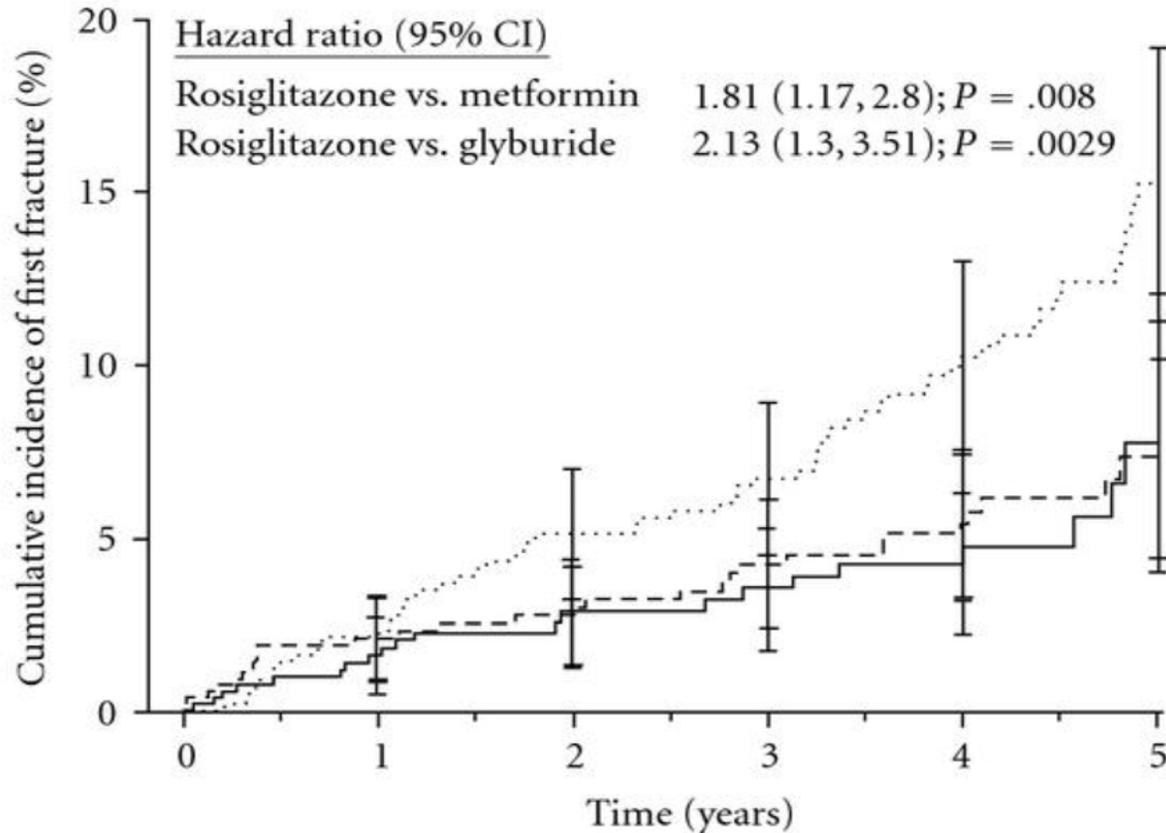
Mujeres

	2187.20		3578.80			
Tipo Fx.	N	Nº/100 PA	N	Nº/100/PA	R.R.	(95% CI)
Miembro Inf.	36	1.65	26	0.73	2.27	(1.33, 3.91)
Cadera	2	0.09	2	0.06	1.64	(0.12, 22.57)
Pié	22	1.01	11	0.31	3.27	(1.52, 7.47)
Miembro sup.	22	1.01	19	0.53	1.89	(0.98, 3.70)
Mano	8	0.37	5	0.14	2.62	(0.76, 10.17)
Humero	5	0.23	0	0.00	‡	(1.50,‡)
Vertebral	1	0.05	2	0.06	0.82	(0.01, 15.72)
Otras	5	0.23	8	0.22	1.02	(0.26, 3.55)
Todas fracturas	64	2.93	55	1.54	1.90	<u>(1.31, 2.78)*</u>

Hombres

	2766.70		5570.40			
	N	Nº/100 PA	N	Nº/10/PA	RR	(95% CI)
Todas fracturas	32	1.16	57	1.02	1.13	<u>(0.71, 1.77)</u>

Incidencia acumulada de fractura (H.R.) en pacientes diabéticos tratados con Rosiglitazona “versus” otros ADOs. (Estudio ADOPT)



- Rosiglitazone
- Metformin
- Glyburide

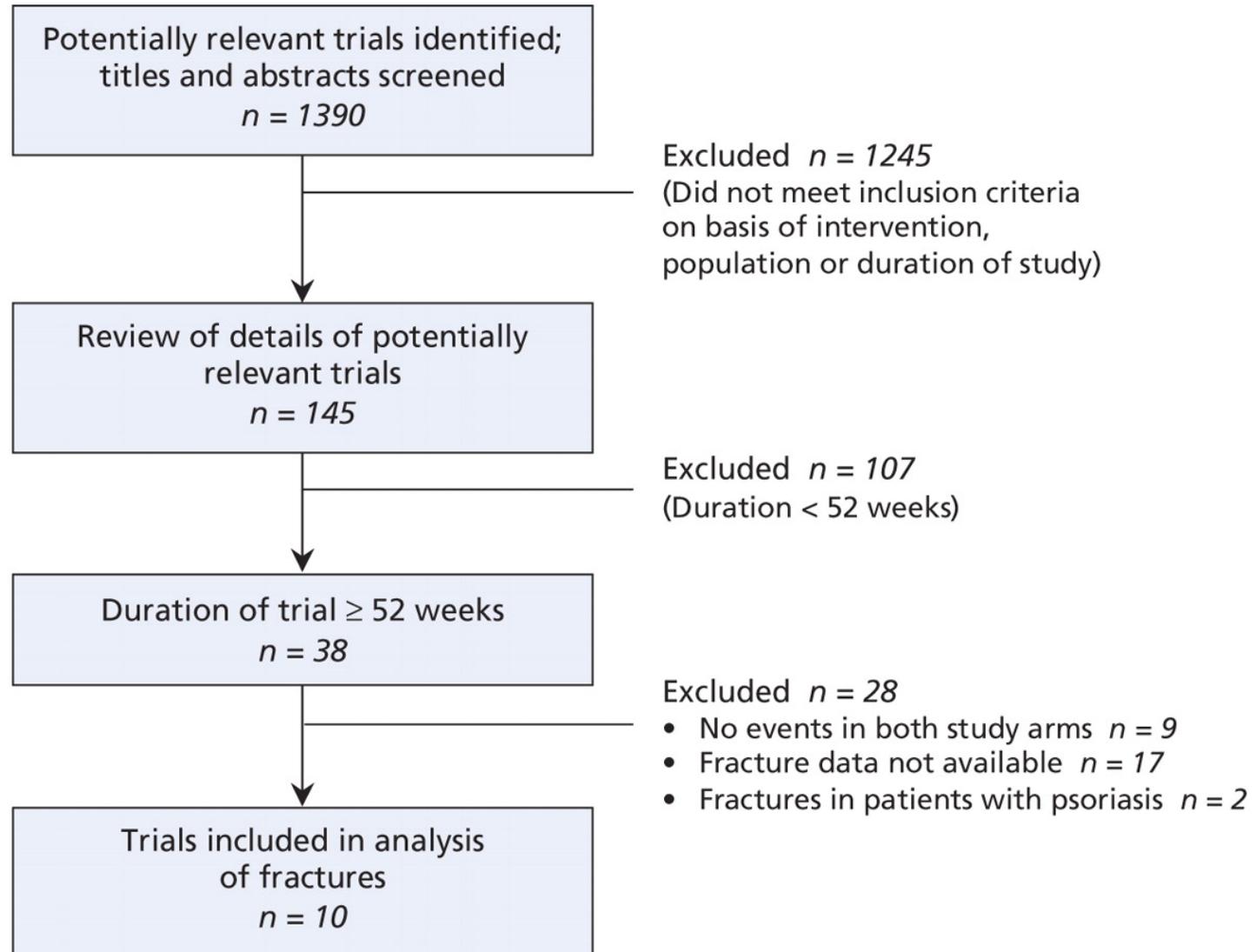
Participants at risk

Rosiglitazone	645	514	448	394	325	127
Metformin	590	464	414	366	293	117
Glibenclamide	605	435	361	279	209	67

Estudio ADOPT.

Kahn SE et al.: Diabetes Care 31:845-851;2008

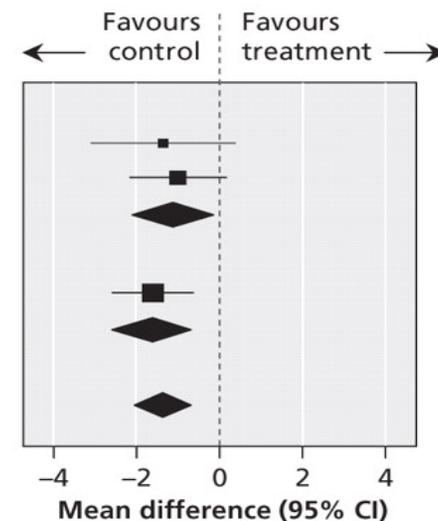
Meta-análisis para valorar el riesgo de fracturas en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con Glitazonas..



Glitazonas y BMD

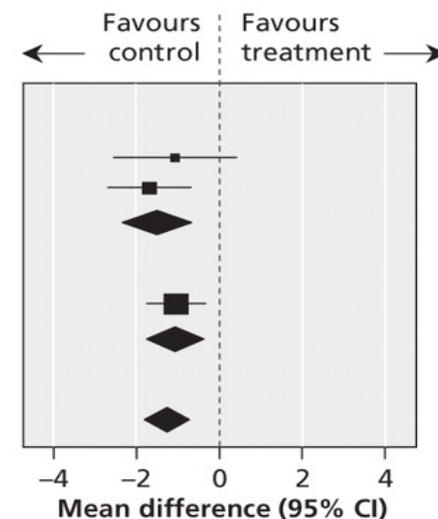
A. Lumbar spine

Study or subgroup	Treatment		Control		Mean difference (95% CI)
	Mean % change (SD)	<i>n</i>	Mean % change (SD)	<i>n</i>	
Randomized controlled trial					
Glintborg et al. ³⁶	-1.02 (2.66)	30	0.34 (2.78)	14	-1.36 (-3.10 to 0.38)
Grey et al. ³⁵	-1.2 (2.1)	25	-0.2 (2.1)	25	-1.00 (-2.16 to 0.16)
Subtotal		55		39	-1.11 (-2.08 to -0.14)
Observational study					
Yaturu et al. ³⁷	0.69 (2.4)	32	2.3 (2.9)	128	-1.61 (-2.58 to -0.64)
Subtotal		32		128	-1.61 (-2.58 to -0.64)
Overall		87		167	-1.36 (-2.05 to -0.67)



B. Hip

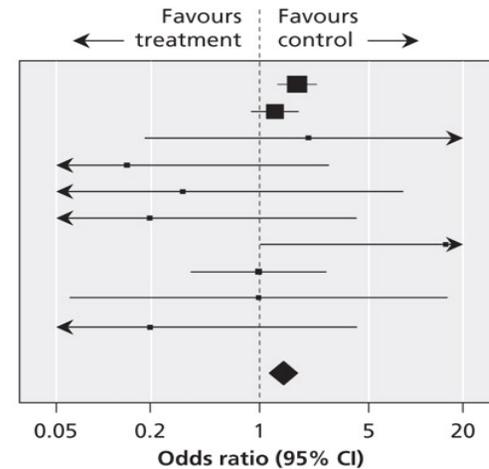
Study or subgroup	Treatment		Control		Mean difference (95% CI)
	Mean % change (SD)	<i>n</i>	Mean % change (SD)	<i>n</i>	
Randomized controlled trial					
Glintborg et al. ³⁶	-0.41 (2.03)	30	0.67 (2.46)	14	-1.08 (-2.56 to 0.40)
Grey et al. ³⁵	-1.9 (2)	25	-0.2 (1.6)	25	-1.70 (-2.70 to -0.70)
Subtotal		55		39	-1.50 (-2.34 to -0.67)
Observational study					
Yaturu et al. ³⁷	-1.19 (1.8)	32	-0.14 (1.9)	128	-1.05 (-1.76 to -0.35)
Subtotal		32		128	-1.05 (-1.76 to -0.35)
Overall		87		167	-1.24 (-1.78 to -0.70)



Glitazonas y Fracturas en E.C.As. Meta-análisis.

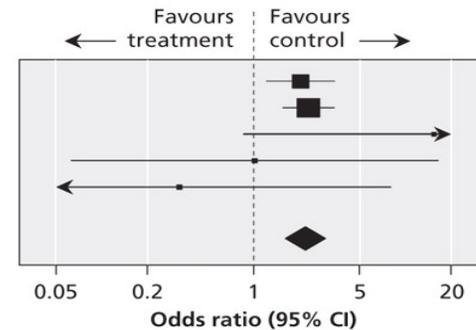
A. Fractures overall

Study	No. of fractures		Odds ratio (95% CI)
	Thiazolidinedione	Control	
Kahn et al. ²³	92/1456	108/2895	1.74 (1.31–2.32)
Dormandy et al. ²⁴	74/2605	60/2633	1.25 (0.89–1.77)
AVM100264 trial ²⁶	2/294	1/301	2.05 (0.19–22.78)
GSK49653 334 trial ²⁷	0/277	3/278	0.14 (0.01–2.76)
GSK49653 351 trial ²⁸	0/30	1/30	0.32 (0.01–8.24)
Jain et al. ²⁹	0/251	2/251	0.20 (0.01–4.15)
Nissen et al. ³⁰	8/270	0/273	17.71 (1.02–308.42)
DeFronzo et al. ³¹	8/303	8/299	0.99 (0.37–2.66)
Seufert et al. (a) ³²	1/317	1/313	0.99 (0.06–15.85)
Seufert et al. (b) ³²	0/319	2/320	0.20 (0.01–4.17)
Overall (95% CI)	185/6122	186/7593	1.45 (1.18–1.79)



B. Fractures in women

Study	No. of fractures		Odds ratio (95% CI)
	Thiazolidinedione	Control	
Dormandy et al. ²⁴	44/870	23/905	2.04 (1.22–3.41)
Kahn et al. ²³	60/645	51/1195	2.30 (1.56–3.39)
Nissen et al. ³⁰	6/84	0/93	15.48 (0.86–279.18)
Seufert et al. (a) ³²	1/156	1/159	1.02 (0.06–16.44)
Seufert et al. (b) ³²	0/148	1/145	0.32 (0.01–8.03)
Overall	111/1903	76/2497	2.23 (1.65–3.01)



C. Fractures in men

Study	No. of fractures		Odds ratio (95% CI)
	Thiazolidinedione	Control	
Dormandy et al. ²⁴	30/1735	37/1728	0.80 (0.49–1.31)
Kahn et al. ²³	32/811	57/1700	1.18 (0.76–1.84)
Nissen et al. ³⁰	2/186	0/180	4.89 (0.23–102.60)
Seufert et al. (a) ³²	0/161	0/154	Not estimable
Seufert et al. (b) ³²	0/171	1/175	0.34 (0.01–8.38)
Overall	64/3064	95/3937	1.00 (0.73–1.39)

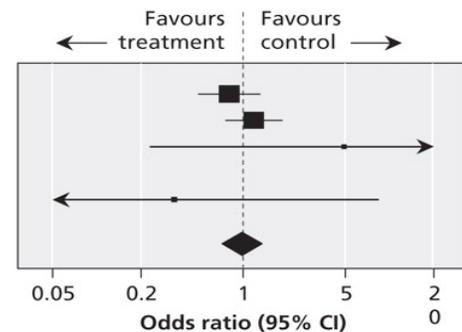


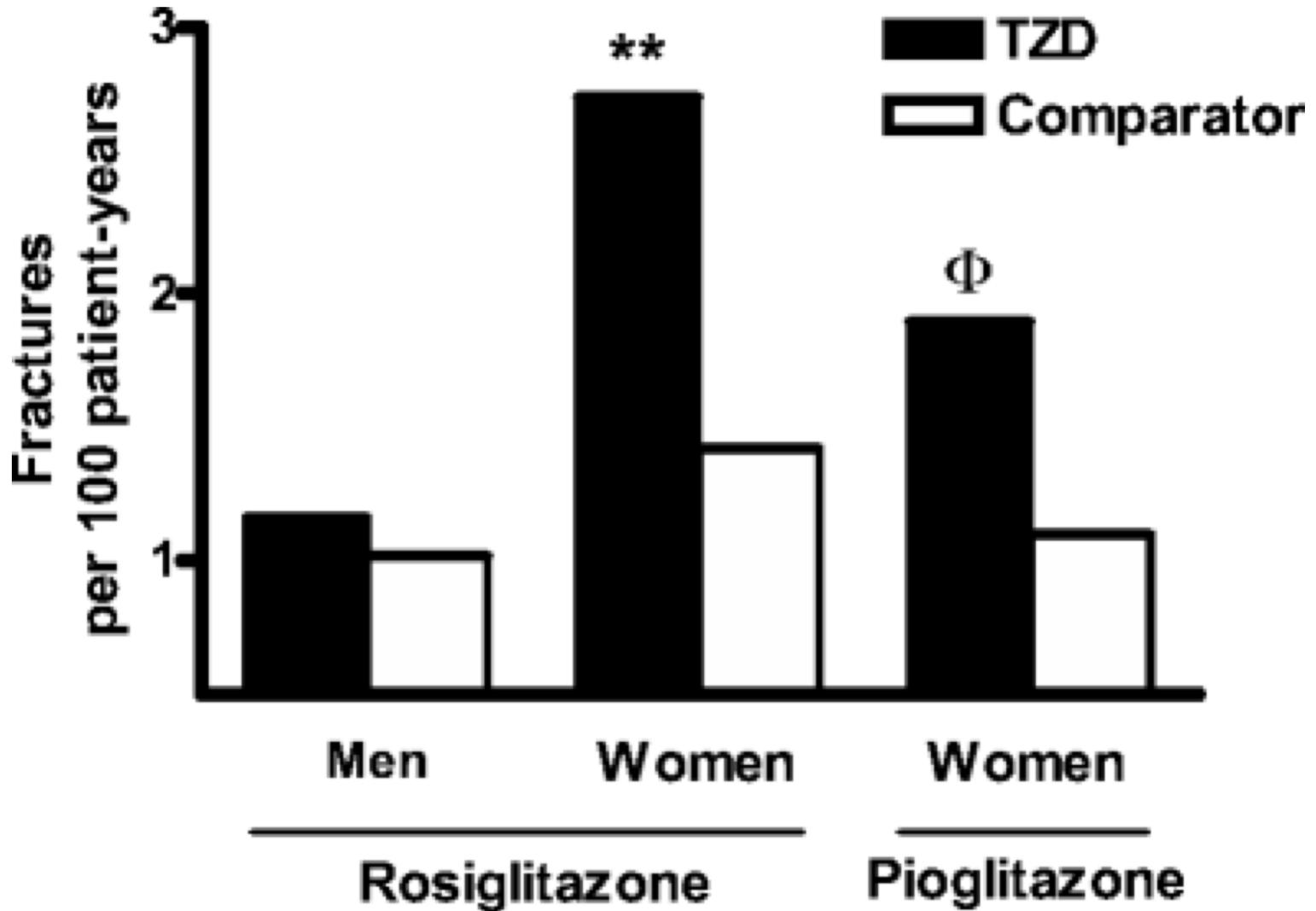
Table 2: Number needed to harm and number of excess fractures in different populations of women with type 2 diabetes mellitus taking thiazolidinediones

Population	Baseline risk of fractures per 1000 patient-years	Odds ratio of fracture (95% CI) from meta-analysis	1-year number needed to harm* (95% CI)	Excess fractures with thiazolidinedione use per 1000 patient-years (95% CI)
Women in the metformin arm of the ADOPT study; mean age 56 years; diabetes diagnosed within 3 years before study; no previous use of oral hypoglycemic agent ²⁴	15.4	2.23 (1.65–3.01)	55 (34–103)	18 (10–29)
Elderly postmenopausal women in Women’s Health Initiative Observational Study; mean age 65 years ¹⁰	28.6	2.23 (1.65–3.01)	31 (19–57)	32 (18–53)
Older cohort of women with diabetes not using insulin; mean age 72 years ⁴⁰	43.5	2.23 (1.65–3.01)	21 (14–39)	48 (26–71)

Note: ADOPT = A Diabetes Outcome and Progression Trial.

*Number of patients with type 2 diabetes who must be treated with a thiazolidinedione, rather than another intervention, for 1 additional patient to have a fracture.

PPAR-agonistas (glitazonas) y fractura



CONCLUSIONES

- Las Glitazonas son agonistas del PPAR- γ , muy útiles en el tratamiento de la DM-2, por aumentar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos (tejido adiposo, hígado y músculo).
- En la médula ósea inducen la formación de adipocitos desde la célula madre mesenquimal, inhibiendo la formación osteoblástica y estimulando la osteoclastogénesis, hechos bastante similares a los que suceden en la OP involutiva y en la edad avanzada.
- Los estudios experimentales y clínicos existentes demuestran que disminuyen la masa ósea y aumentan el riesgo de fractura (x2), especialmente en mujeres de edad avanzada, aunque no existen estudios prospectivos aleatorizados y controlados en los que la fractura haya sido el objetivo primario.

Conclusiones

- Ya que la DM-2 conlleva por sí misma un mayor riesgo de fracturas, es necesario tener especial cuidado con el uso de glitazonas en las mujeres con DM-2 que estén especialmente en riesgo, como son las de edad avanzada, masa ósea baja, u otros factores nocivos acompañantes.

