

Qual o efeito das tiazolidinedionas no tecido ósseo?

Souto SB¹, Carvalho-Braga D^{1,2}, Medina JL^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João-EPE; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Selma Souto › Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, EPE › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 Porto
E-mail: selmasouto@yahoo.com

RESUMO

Nos últimos anos, têm surgido alguns estudos que evidenciam as tiazolidinedionas disponíveis, a rosiglitazona e a pioglitazona como tendo efeitos negativos sobre o tecido ósseo dos doentes diabéticos, pelo aumento do risco de fractura. Os efeitos negativos das tiazolidinedionas foram igualmente observados em modelos animais e em estudos *in vitro*. O mecanismo de acção parece ser uma alteração na linhagem das células mesenquimatosas, causada pela activação dos receptores PPAR- γ , promovendo a formação de adipócitos em vez de osteoblastos, reduzindo a formação óssea. São necessárias investigações adicionais para esclarecer os mecanismos responsáveis pela perda óssea e melhorar a estratégia de prevenção de fracturas.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes mellitus; Densidade mineral óssea; Fractura; Tiazolidinedionas; Pioglitazona; Rosiglitazona.

SUMMARY

In recent years, have appeared some studies that evidence tiazolidinedionas, rosiglitazona and pioglitazona as having negative effect on the skeleton of diabetic patients, for the increase of the fracture risk. Negative skeletal effects of TZDs have also been observed in animal and in vitro models. The mechanism of action appears to be a shift in the lineage allocation of marrow stems cells away from osteoblasts and towards adipocytes, caused by activation of PPAR- γ with TZDs, reducing bone formation. Additional research is needed to clarify the mechanisms underlying this bone loss and better approaches to fracture prevention.

KEY-WORDS

Diabetes mellitus; Bone mineral density; Fracture; Pioglitazone; Rosiglitazone; Thiazolidinediones.

Nos últimos dois anos, têm surgido algumas publicações que evidenciam as tiazolidinedionas (TZDs) disponíveis, a rosiglitazona (RSG) e a pioglitazona (PIO) como tendo efeitos negativos sobre o esqueleto.

A evidência de que a RSG aumentava o risco de fractura, nas mulheres, mas não nos homens, emergiu dos resultados do estudo ADOPT publicado em 2006¹. Este estudo foi desenhado para avaliar o tempo de falência com a monoterapia comparando a RSG com a metformina e a glibenclamida, em 2511 homens e 1840

mulheres (77% pós menopausa), com média de idades de 57 anos e *follow-up* médio de 4 anos. O estudo envolveu doentes com menos de 3 anos de diagnóstico de diabetes mellitus (DM) tipo 2, *drug naïve* para agentes hipoglicemiantes e com HbA1c média de 7,4%. Os investigadores constataram que as mulheres medicadas com a RSG tinham aumento do risco de fractura de 1,81 (95% CI: 1,17; 2,80) comparando com a metformina e 2,13 (1,30; 3,51) comparando com a glibenclamida, sendo o maior risco de fractura nos membros superiores e inferiores,

principalmente no pé (RR=3,3), mão (RR=2,6), e úmero proximal (RR > 8). No sexo masculino não se verificou aumento do risco de fractura comparando com a metformina ou com a glibenclamida. As fracturas de anca e da coluna não aumentaram com a utilização da RSG, porém foram em pequeno número, o que não é surpreendente dado que o risco para estas fracturas tende a ser baixo antes dos 65 anos. A análise deste estudo permitiu ainda concluir que o aumento do risco de fractura nas mulheres é evidente após um ano de tratamento com a RSG. É possível que o pior controlo glicémico aumente o risco de fractura². Porém, isso não explicaria os resultados do estudo ADOPT, dado que os doentes com a RSG tiveram melhor controlo glicémico com monoterapia durante mais tempo do que os doentes com metformina e glibenclamida.

Relativamente à PIO, a empresa produtora fez uma revisão dos efeitos secundários reportados na sua base de dados, tendo verificado igualmente um aumento do risco de fractura nas mulheres. Esta base incluía 8100 doentes tratados com a PIO e 7400 doentes no grupo controlo, com duração máxima de tratamento de 3,5 anos. Verificou-se um risco de fractura de 1,9 por 100 pessoas/ano no grupo da PIO *versus* 1,1 por 100 pessoas/ano no grupo controlo. A maioria das fracturas ocorreu na parte distal dos membros superior e inferior, à semelhança do que foi verificado com a RSG no estudo ADOPT.

Em 2007, Grey e colaboradores³ publicaram os resultados de um estudo que envolveu 50 mulheres pós menopáusicas, com média de idades de 67 anos, sem DM ou osteoporose, medicadas com RSG (8 mg/dia) durante 14 semanas. Verificaram redução de dois marcadores bioquímicos de formação óssea, o propeptídeo procologénio tipo I N-terminal reduziu cerca de 13% (p=0,004) e a osteocalcina 10% (p=0,04), sem alterações significativas do marcador de reabsorção óssea, o telopeptídeo β -C-terminal do colagénio tipo I (S-CTX). Verificaram ainda perda significativa da densidade mineral óssea (DMO) na anca (-1,9% RSG *versus* -0,2% placebo, p=0,003). A DMO da coluna também diminuiu com a RSG, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa (-1,2% RSG *versus* -0,2% placebo, p=0,13).

Num outro estudo⁴, envolvendo mulheres

obesas pós menopáusicas com DM recém diagnosticada avaliaram-se os efeitos esqueléticos da RSG, numa menor dose (4 mg/dia), durante 12 semanas, comparando com um grupo sob controlo apenas com dieta. Os autores verificaram diminuição da fosfatase alcalina óssea específica, um marcador de formação óssea no grupo da RSG (-21,5% *versus* 4,1%, p<0,05). A osteocalcina diminuiu nos dois grupos (RSG - 20%; dieta - 17,6%), enquanto que a deoxipiridinolina urinária (DPD), um marcador de reabsorção óssea, não aumentou no grupo com a RSG.

Os efeitos da PIO (30 mg/dia) na DMO e nos marcadores de formação e de reabsorção óssea foram testados ao longo de 16 semanas, num grupo de 30 mulheres pré-menopáusicas com síndrome do ovário poliquístico⁵. Comparando com o grupo placebo, a DMO reduziu de forma estatisticamente significativa com a PIO, a nível da coluna lombar (-1,14% *versus* 0,00%), da anca total (-0,18% *versus* 1,35%), e do colo do fémur (-1,45% *versus* 0,87%). A magnitude da perda óssea na coluna e no colo do fémur com a PIO, foi semelhante à perda de DMO verificada com a RSG ao longo de 14 semanas nas mulheres pós-menopáusicas³. A fosfatase alcalina diminuiu com a PIO comparando com o placebo, o que não foi verificado com a osteocalcina⁵. As alterações do S-CTX não foram significativas nos dois grupos. Os autores verificaram ainda que o grupo medicado com a PIO teve diminuição significativa da insulina em jejum e uma vez que a insulina é anabólica para o osso, isto pode ter contribuído para a perda óssea observada; apesar dos autores referirem que as alterações da DMO e da insulina não se encontravam correlacionadas significativamente. Os níveis de estradiol e de testosterona não se alteraram significativamente com a PIO.

O primeiro estudo a demonstrar perda óssea com as TZDs, baseou-se no estudo *Health, Aging, and Body Composition*, combinando a troglitazona (já retirada do mercado), a RSG e a PIO⁶. Este estudo incluiu 666 diabéticos com média de idades de 73 anos, dos quais 69 doentes usaram qualquer TZDs durante os 4 anos de *follow-up*. Os investigadores verificaram aumento da perda óssea nas mulheres, mas não nos homens. Após o ajuste para as variáveis de confundimento, a perda óssea adicional atribuída às TZDs nas mulheres foi de -1,23% (95%

IC: -2,06%, -0,40%) por ano na coluna lombar, -0,61% (-1,02%, -0,21%) por ano no corpo, e -0,49% (-1,04%, 0,07%) na anca. Esta estimativa de aumento da perda óssea é substancialmente menor da estimada por Grey e colaboradores³ usando a RSG e por Glinborg e colaboradores⁵ usando a PIO.

Apesar de Schwartz e colaboradores não terem verificado aumento da perda óssea com as TZDs nos homens, Yaturu e colaboradores, num estudo observacional com 160 homens diabéticos, com média de idades de 68 anos, verificaram aumento da perda óssea com RSG em 52 doentes, de -1,05% por ano na anca, -1,02% no colo do fémur, e -1,24% na coluna, em todos os casos com $p < 0,03$ ⁷. Porém, este estudo não controlou variáveis de confundimento como HbA1c, medicamentos em uso e complicações da diabetes.

A primeira evidência da perda óssea com as TZDs resultou de estudos desenvolvidos em modelos roedores e *in vitro*. Embora a RSG tenha sido mais extensamente estudada nestes modelos, ambas as TZDs estão associadas a perda óssea nos roedores⁸⁻¹⁰. De um modo geral, estes modelos indicam um efeito negativo das TZDs na diferenciação dos osteoblastos e uma redução da formação óssea. Sottile e colaboradores reportaram que em roedores ovariectomizados medicados com a RSG, se verificava perda óssea associada a aumento da reabsorção óssea¹¹. Estes dados sugerem uma interacção entre a RSG e os níveis de estrogénios que necessita de ser analisada em estudos em humanos. Os resultados de Lazarenko e colaboradores comparando os resultados da RSG em roedores mais novos e em idosos sugerem que o mecanismo de acção é diferente nos últimos¹². Nos roedores mais novos verifica-se redução da formação óssea, enquanto que nos idosos se verifica aumento da reabsorção. Porém, estes resultados necessitam de ser explorados em estudos em modelos humanos.

Apesar da evidência clínica actual sugerir que os efeitos esqueléticos negativos são mais importantes nas mulheres do que nos homens, os resultados não são conclusivos. Os resultados do estudo ADOPT sugerem que o risco de fractura se estende a mulheres pré e pós menopausa. Tanto as mulheres pré menopausa⁵ como as pós menopausa³ perdem massa óssea com o tratamento com as TZDs. Uma possível expli-

cação para a ausência do efeito no esqueleto masculino é o elevado nível de estrogénios encontrado nos homens mais velhos comparado com as mulheres idosas. Em modelos roedores ovariectomizados verifica-se perda óssea com a RSG, sugerindo efeito protector do nível elevado de estrogénios¹¹. Porém, os resultados clínicos indicam que as TZDs causam aumento da perda óssea e risco de fractura igualmente nas mulheres pré e pós menopausa. São então, necessários estudos com avaliação dos níveis de estrogénios para clarificar se existe interacção entre níveis de estrogénios e uso de TZDs.

Os estudos clínicos randomizados efectuados com a RSG e com a PIO decorreram ao longo de 14 e 16 semanas. Em ambos os estudos verificou-se perda óssea substancial no grupo tratado com as TZDs, equivalente a uma perda de 5-6% por ano. Porém, persiste a dúvida se esta perda se mantém ao longo do tratamento. Os estudos observacionais sugerem aumento da perda óssea de 0,5-1% cada ano. O tratamento com glucocorticóides parece causar uma perda óssea inicial rápida seguida por perda contínua; as TZDs podem ter um padrão semelhante¹³. São necessários estudos com maior duração para avaliar o efeito das TZDs no esqueleto a longo prazo.

Uma questão que permanece igualmente por esclarecer é o aumento do risco de fractura nas extremidades ósseas onde predomina o osso cortical, sugerindo que as TZDs têm maior impacto negativo sobre o osso cortical. Isto difere dos glucocorticóides que afectam particularmente o osso trabecular e aumentam o risco de fracturas vertebrais¹³.

Os estudos em modelos animais sugerem que o tratamento com a RSG aumenta a adiposidade da medula óssea, pela activação dos receptores PPAR γ aumentando a adipogénese e reduzindo a osteoblastogénese. Até à data não foram realizados estudos humanos que avaliassem a adiposidade da medula óssea. Adicionalmente, um aumento da gordura na medula óssea, causaria uma redução artificial da DMO avaliada por densitometria óssea¹⁴.

Ainda não existem estudos sobre o tratamento da osteoporose induzida pelas TZDs. Porém, uma vez que o mecanismo parece ser uma redução da formação óssea, semelhante à osteoporose induzida por glucocorticóides¹⁵, os bifosfonatos podem ser úteis na abordagem preventiva e terapêutica.

A evidência clínica actual sugere que as TZDs aumentam o risco de fractura e a perda de DMO, pelo menos nas mulheres. Em combinação com achados em modelos roedores e *in vitro*, estes resultados sugerem que a activação dos receptores PPAR γ tem um papel na perda óssea.

Com a utilização crescente das TZDs no tratamento da DM, torna-se urgente a realização de estudos que permitam identificar os grupos mais susceptíveis à osteoporose induzida pelas TZDs, para determinar o *ratio* de perda óssea após as 16 semanas de tratamento com TZDs, avaliar os efeitos das TZDs na adiposidade da medula óssea, no osso cortical e trabecular, e identificar tratamentos para prevenir o risco de fractura induzido pelas TZDs.

Os estudos apresentados sugerem então, que a redução da DMO, deve ser adicionada à lista de possíveis efeitos secundários das TZDs, nomeadamente o aumento de peso, a retenção hídrica com o potencial agravamento de insuficiência cardíaca e o hipotético incremento no risco cardiovascular associado à RSG, que inclusive levou à recomendação da sua utilização muito judiciosa (dada a existência de outras opções terapêuticas), no consenso recentemente publicado pela *American Diabetes Association* e pela *European Association for the Study of Diabetes*¹⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Kahn SE et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-43.
2. Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73(6): 515-9.
3. Grey A et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1305-10.
4. Berberoglu Z et al. Rosiglitazone decreases serum bone-specific alkaline phosphatase activity in postmenopausal diabetic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3523-30.
5. Glintborg D et al. Association of pioglitazone treatment with decreased bone mineral density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1696-701.
6. Schwartz AV et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3349-54.
7. Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1574-6.
8. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008; 19(2): 129-37.
9. Rzonca SO et al. Bone is a target for the anti-diabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004; 145(1): 401-6.
10. Lecka-Czernik B, Suva LJ. Resolving the Two "Bony" Faces of PPAR-gamma. *PPAR Res* 2006; 2006: 27489.
11. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPARgamma agonist BRL49653 (rosiglitazone). *Calcif Tissue Int* 2004; 75(4): 329-37.
12. Lazarenko OP et al. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 2007; 148(6): 2669-80.
13. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13(10): 777-87.
14. Hangartner TN, Johnston CC. Influence of fat on bone measurements with dual-energy absorptiometry. *Bone Miner* 1990; 9(1): 71-81.
15. Reid DM et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000; 15(6): 1006-13.
16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(12): 1-11.