



Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de fragilidade óssea em portadores de Diabetes *mellitus* tipo 2

Analysis of risk factors for the development of bone fragility in patients with type 2
Diabetes mellitus

Análisis de factores de riesgo para el desarrollo de fragilidad ósea em pacientes com
Diabetes mellitus tipo 2

Ana Clara Moura de Oliveira¹, Luma de Melo Medeiros¹, Fernando Costa Araújo¹, Glauce Leão Lima¹, Izabela Carneiro de Queiroz¹, Laís Miléo Gomes Sá¹, Ana Luísa Queiroz de Azevedo¹, Eduardo de Pinho Domingues¹, Gabriel Pacheco Rymsza¹, Renata Amanajás de Melo².

RESUMO

Objetivo: Analisar a presença de fatores de risco associados ao desenvolvimento de fragilidade óssea em pacientes diabéticos tipo 2. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal, observacional e analítico descritivo, a partir da aplicação de questionário próprio e análise de prontuários de pacientes diabéticos, no período de junho e agosto de 2022, selecionados por amostra de conveniência. **Resultados:** Foram analisados 80 pacientes, sendo 72,5% do sexo feminino, com idade entre 51-70 anos (58,8%), com diagnóstico de diabetes há mais de 10 anos (52,5%) e hemoglobina glicada em valores inferiores ou iguais a 8,5% (77,5%). Dentre os pesquisados, identificou-se como risco adicional para o desenvolvimento de fragilidade óssea: uso de medicações antidiabéticas que tenham efeito no metabolismo ósseo e/ou que aumentam o risco de hipoglicemia (66,3%), história de tabagismo (48,8%), uso crônico de corticoesteroides (16,3%) e fratura por fragilidade prévia (8,8%). Somente 42,5% tinham registro de realização de densitometria óssea no prontuário e, destes, a maioria (67,6%) tinha o diagnóstico de osteoporose. Nesta população, o total de 46,3% tinha risco médio de fratura calculado pelo FRAX®. **Conclusão:** A fragilidade óssea deve ser considerada como uma complicação do diabetes, sendo fundamental o delineamento de estratégias de prevenção e de rastreamento dessa condição.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, Osteoporose, Controle glicêmico.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the presence of risk factors associated with the development of bone fragility in type 2 diabetic patients. **Methods:** A cross-sectional, observational and analytical-descriptive study was carried out, based on the application of a questionnaire and analysis of medical records of diabetic patients, from June to August of 2022, with convenience sample. **Results:** A sample of 80 patients was used, being 72,5% female, aged between 51-70 years (58,8%), diagnosed with diabetes for more than 10 years (52,5%) and with glycated

¹ Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Belém - PA.

² Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém - PA.

hemoglobin levels below 8,5% (77,5%). Among those surveyed, it was identified as an additional risk for the development of bone fragility: use of antidiabetic medications that have an effect on bone metabolism and/or that increase the risk of hypoglycemia (66,3%), history of smoking (48,8 %), chronic use of corticosteroids (16,3%) and previous fragility fracture (8,8%). Only 42,5% had a bone densitometry record in their medical records and, of these, the majority (67,6%) had diagnosis of osteoporosis. In this population, a total of 46,3% had an average fracture risk calculated by FRAX®. **Conclusion:** Bone fragility should be considered a complication of diabetes, and the design of prevention and screening strategies of this condition is essential.

Keywords: Diabetes mellitus, Osteoporosis, Glycemic control.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la presencia de factores de riesgo asociados al desenvolvimiento de fragilidad ósea en pacientes diabéticos tipo 2. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal, observacional y analítico descriptivo, basado en la aplicación de un cuestionario y análisis de informaciones de pacientes diabéticos, de junio a agosto de 2022, siendo la muestra de conveniencia. **Resultados:** Se analizaron 80 pacientes, 72,5% del sexo femenino, con edad entre 51-70 años (58,8%), diagnóstico de diabetes hacia más de 10 años (52,5%) y niveles de hemoglobina glucosilada menores o iguales a 8,5% (77,5%). Entre los entrevistados, se identificó como riesgo adicional para el desarrollo de fragilidad ósea: uso de medicamentos antidiabéticos que tienen efecto sobre el metabolismo óseo y/o que aumentan el riesgo de hipoglucemia (66,3%), antecedente de tabaquismo (48,8 %), uso crónico de corticoides (16,3%) y fractura por fragilidad previa (8,8%). Solo 42,5% tenía registro de densitometría ósea en su historia clínica y, de estos, la mayoría (67,6%) tenía diagnóstico de osteoporosis. En esta población, un total de 46,3% tenía un riesgo de fractura medio calculado por el FRAX®. **Conclusión:** La fragilidad ósea debe ser considerada una complicación del diabetes, y es fundamental desarrollar estrategias de prevención de esta condición.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Osteoporosis, Control Glicémico.

INTRODUÇÃO

O Diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crônica com alta prevalência em todo o mundo, acometendo cerca de 463 milhões de pessoas, segundo a Federação Internacional de Diabetes. É classificado etiologicamente em diabetes tipo 1 (DM1) e diabetes tipo 2 (DM2) - que compreende cerca de 90% do total de casos -, bem como dezenas de outras formas, incluindo diabetes gestacional, Diabetes Latente Autoimune do Adulto (LADA) e “Maturity Onset Diabetes of the Young” (MODY) (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION ATLAS, 2021). Os pacientes portadores de DM2 apresentam risco de desenvolver uma série de complicações já bem estabelecidas, como retinopatia, doença renal do diabetes e neuropatia. Recentemente, entretanto, mais uma complicação tem sido destacada: o risco aumentado de fraturas por fragilidade óssea, uma vez que ocorre comprometimento da microarquitetura, com diminuição da formação e renovação óssea nessa doença (SOUZA GOMES TP, et al., 2019; SAFAROVA SS, 2018).

Do ponto de vista clínico, o tempo de doença, o controle glicêmico e a presença de complicações são preditores do risco de fraturas: determinando, portanto, etiologia multifatorial para a associação entre o DM2 e o risco de fragilidade óssea (VAINICHER CE, et al., 2020; ALETI S, et al., 2020). Sabe-se que a hiperglicemia afeta a qualidade e microarquitetura óssea ao induzir a diferenciação dos osteoclastos, células que realizam reabsorção óssea, além de gerar o acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) que, por sua vez, aumentam o estresse oxidativo e os radicais livres na matriz, sendo todos estes fatores responsáveis por uma menor resistência óssea (SAFAROVA SS, 2018). É válido ressaltar também a influência dos medicamentos antidiabéticos no contexto de alterações do metabolismo ósseo, a exemplo do que ocorre com as tiazolidinedionas (ou glitazonas), que atuam ativando o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR-gama) e, em receptores em tecido adiposo, podem promover efeitos sobre a massa óssea, predispondo a maior risco de fraturas. Drogas como sulfoniureias e insulinas, apesar de não

atuarem diretamente sobre o osteometabolismo, podem ter como efeito colateral a hipoglicemia, que se associa com maior chance de quedas e, por conseguinte de fraturas (COMPSTON J, 2018). Os efeitos do diabetes no osso são complexos e, apesar da plausibilidade biológica da influência da hiperglicemia na fragilidade óssea, a associação entre DM2 e perda da densidade mineral óssea (DMO) ainda é controversa, embora já exista uma ampla coorte demonstrando risco aumentado de osteoporose, mesmo em diabéticos mais jovens (LIN HH, et al., 2021).

A osteoporose é definida como uma doença caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microestrutura do tecido ósseo, com conseqüente aumento de sua fragilidade, predispondo às chamadas fraturas osteoporóticas. A sua investigação é feita a partir da densitometria óssea, no qual a presença de um T-score (que permite a comparação da massa óssea do paciente com a massa de um adulto jovem) em valores $\leq -2,5$ desvios padrão (DP), usualmente analisado em topografia de coluna lombar e fêmur, permite confirmar o diagnóstico da doença. O diagnóstico também pode ser firmado de forma clínica, caso o paciente tenha uma história prévia de fratura por fragilidade (secundária a trauma de baixo impacto) ou por meio de uma ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura (FRAX®), em casos selecionados (RIBEIRO RF, et al., 2022; SOUSA CJ e OLIVEIRA MLC, 2018).

O FRAX® é um algoritmo internacional que calcula a probabilidade de, nos próximos 10 anos, ocorrer uma fratura maior (vertebra, quadril, de antebraço e de úmero) ou fratura de quadril isolada em homens e mulheres, a partir da identificação de fatores risco individuais do paciente, podendo ser associado ou não ao valor específico da DMO calculada pela densitometria. Ou seja, é uma ferramenta que permite calcular a probabilidade de fratura independentemente do valor da DMO, sendo de fácil utilização pelos profissionais de saúde e auxiliando na tomada de decisões mais assertivas, uma vez que classifica os pacientes em categorias definidas por cores, cada uma tendo uma recomendação de manejo específico (SOUSA CJ e OLIVEIRA MLC, 2018).

De acordo com esse algoritmo, pacientes com alto risco de fratura calculado (zona vermelha) estão autorizados a serem tratados, mesmo na ausência de uma densitometria óssea. Por outro lado, pacientes com baixo risco de fratura (zona verde), o farmacológico com drogas antirreabsortivas ou anabólicas é desnecessário. Entre esses dois polos, encontra-se o risco intermediário (zona amarela), que sugere a necessidade de solicitação do exame densitometria óssea para otimizar o cálculo do risco e auxiliar na decisão sobre o início ou não do tratamento farmacológico (ZERBINI CA, 2019).

A partir do cenário descrito e visando esclarecer, portanto, a relação entre DM2 e o risco de desenvolvimento de fragilidade óssea e de osteoporose, o presente estudo tem por objetivo avaliar dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de pacientes diabéticos tipo 2, visando estabelecer quais desses fatores estão estatisticamente associados ao desenvolvimento de fragilidade óssea e ao maior risco de fratura.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, observacional e analítico-descritivo realizado com pacientes atendidos em ambulatórios de Endocrinologia e Clínica Médica no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC) do Centro Universitário do Pará (CESUPA) na cidade de Belém-Pará, no período de junho a agosto de 2022. O CEMEC fornece atendimento gratuito à população conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS), nas mais diversas especialidades médicas e demais áreas da saúde.

A coleta de dados foi realizada por meio da aplicação de questionário próprio aos participantes do estudo e foi complementada com a análise dos seus respectivos prontuários cadastrados no sistema do CEMEC, para a obtenção de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. As variáveis estudadas foram gênero, idade, história de tabagismo, uso de medicamentos antidiabéticos que possam influenciar na massa óssea (ou no risco de hipoglicemia e queda), uso crônico de glicocorticoides, história prévia de fratura por fragilidade, tempo e controle de doença, presença de lesões de órgão-alvo, resultado do FRAX e avaliação da densitometria óssea, quando esta fora solicitada pelos médicos assistentes.

Os critérios de referência para construção do questionário foram retirados da atual Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – edição 2022 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION ATLAS, 2021) – e das recomendações propostas pela Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2022).

Foram incluídos neste estudo: pacientes portadores de diabetes tipo 2 (DM2), independente de terem ou não o diagnóstico de osteoporose, com idade acima de 40 anos, em acompanhamento ambulatorial regular. Excluíram-se pacientes com outras formas de diabetes ou pacientes que estivessem com diagnóstico em fase de investigação. A seleção dos pacientes se deu por amostragem de conveniência.

Os dados coletados foram organizados no programa Microsoft Excel 2010. Todos os testes foram executados com o auxílio do software Bioestat 5.5. As variáveis quantitativas foram descritas por mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão e as variáveis qualitativas por frequência e porcentagem. Foram calculados intervalos de confiança de 95% para a proporção para inferir como as prevalências se comportam em relação à população de onde foram obtidas. A independência ou associação entre duas variáveis categóricas foi testada pelo teste do qui-quadrado e as associações significativas foram detalhadas pela análise de resíduos padronizados, para identificar as categorias que mais contribuíram para o resultado. Para comparar uma variável numérica entre mais de dois grupos (grupos de risco de fratura), foi usado o teste de Kruskal-Wallis, equivalente não paramétrico da Análise de Variância (ANOVA). Os resultados com $p \leq 0,05$ (bilateral) foram considerados estatisticamente significativos. Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis nos programas Microsoft Word, Excel e Bioestat 5.5.

O estudo seguiu as normas éticas estabelecidas pelos códigos de ética em pesquisa vigentes. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Curso de Medicina do CESUPA sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 57119521.0.0000.5169, número do parecer 5.477.983. Todo o trabalho foi financiado com recursos dos próprios pesquisadores.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 80 pacientes. Quanto ao gênero e idade, a maior parte dos pacientes (72,5%) era do sexo feminino e 58,75% tinha faixa etária de 51-70 anos (**Tabela 1**). Em relação aos hábitos de vida, a quase totalidade dos pacientes (95%) afirmou não ser tabagista no momento, porém 48,8% relatou ser ex-fumante, sendo que, destes, metade com carga tabágica entre 10-30 maços/ano (**Tabela 1**).

Em relação ao controle glicêmico, avaliado por meio da hemoglobina glicada A1c (HbA1c) – método percentual que estima a média glicêmica nos últimos 3 meses -, entre os setenta e nove pesquisados que apresentaram dose registrada, 78,4% estavam controlados, ou seja, com valores inferiores ou iguais à 8,5%, porém apenas dois tinham como método de dosagem o HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) (**Tabela 2**). Quanto ao tempo de doença, a maioria (52,5%) apresentava o diagnóstico de diabetes há mais de 10 anos (**Tabela 2**) e, do total de participantes da pesquisa, 53 indivíduos já apresentavam o diagnóstico de alguma lesão de órgão-alvo, sendo a doença renal do diabetes (DRD) a mais frequente, correspondendo a 50,9% (**Gráfico 1**).

Tabela 1 - Características sociodemográficas e hábitos de vida dos pacientes portadores de Diabetes *mellitus* tipo 2 atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), no período de junho a agosto de 2022, Belém - PA.

Variável	Frequência	Porcentagem
Sexo		
Feminino	58	72,5%
Masculino	22	27,5%
Total	80	100%
Idade		
31-50 anos	6	7,5%
51-70 anos	47	58,75%
71 anos ou mais	27	33,75%
Total	80	100%
Em relação ao tabagismo		
Nunca fumei	37	46,25%
Sou ex-fumante	39	48,75%
Sou fumante atualmente	4	5,0%
Total	80	100%
Se já fumou ou fuma atualmente, qual a carga tabágica?		
<10 maços/ano	15	34,88%
Entre 10-30 maços/ano	15	34,88%
>30 maços/ano	9	20,93%
Paciente não sabe informar carga tabágica	4	9,30%
Total	43	100%
Fuma atualmente?		
Não	76	95,0%
Sim	4	5,0%
Total	80	100%

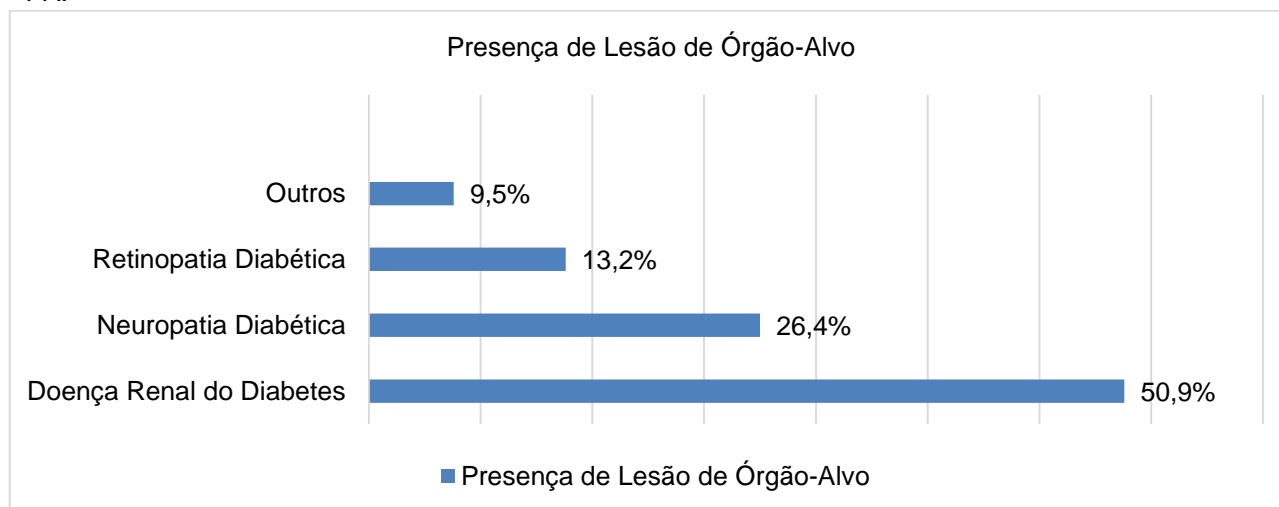
Fonte: Oliveira AC, et al., 2023.

Tabela 2 – Tempo de diagnóstico de doença, método e dosagem de hemoglobina glicada dos pacientes portadores de Diabetes *mellitus* tipo 2 atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), no período de junho a agosto de 2022, Belém - PA.

Variável	Frequência	Porcentagem
Tem o diagnóstico de diabetes há		
Menos de 05 anos	22	27,5%
Entre 05 e 10 anos	16	20,0%
Mais de 10 anos	42	52,5%
Total	80	100%
Hemoglobina glicada		
≤8,5%	62	77,5%
>8,5%	17	21,25%
Sem registro no prontuário	1	1,25%
Total	80	100%
Método de dosagem da hemoglobina glicada		
HPLC	2	2,5%
Outro	77	96,25%
Sem registro no prontuário	1	1,25%
Total	80	100%

Fonte: Oliveira AC, et al., 2023.

Gráfico 1 – Presença de lesões de órgão alvo dos pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), no período de junho a agosto de 2022, Belém - PA.

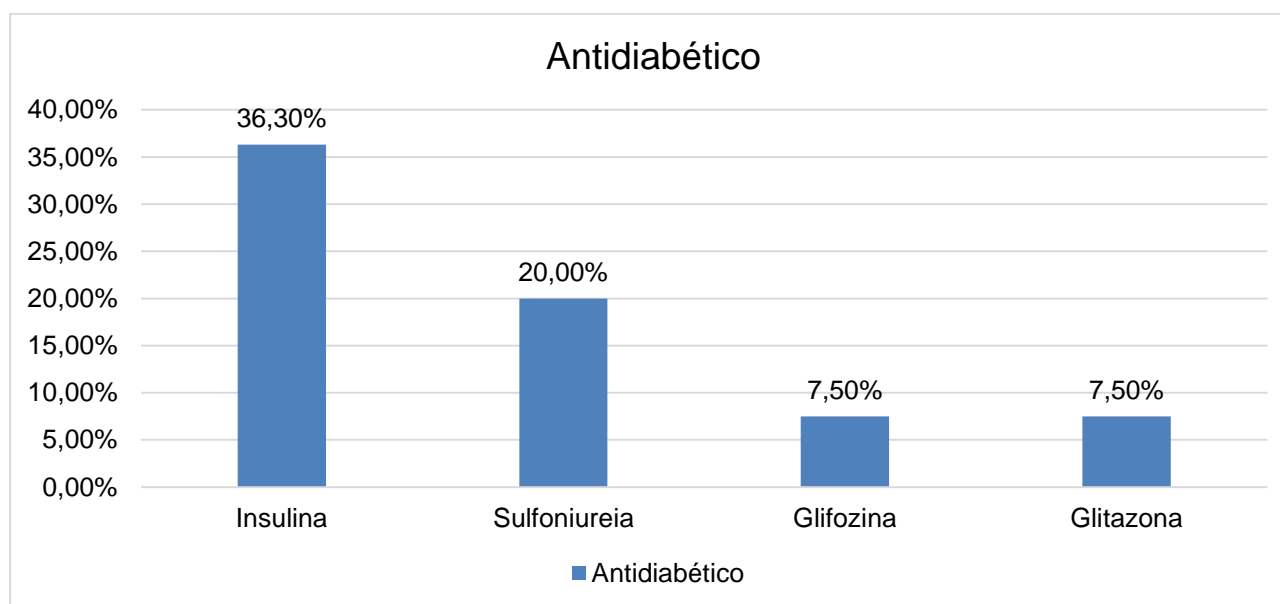


Nota: As porcentagens são relativas ao total de 53 pacientes que apresentaram lesão de órgão alvo.

Fonte: Oliveira AC, et al., 2023.

A maior parte dos pacientes, 66,25%, fazia uso de antidiabéticos que têm impacto direto no metabolismo ósseo ou que aumentam o risco de hipoglicemia e, indiretamente, de quedas. Entre esses antidiabéticos, o mais utilizado (49%) foram as insulinas (**Gráfico 2**). Apenas 16,25% dos pacientes referiram ter exposição prolongada a glicocorticoides (≥ 3 meses).

Gráfico 2 – Uso de drogas antidiabéticas que causam maior predisposição à hipoglicemia e/ou interagem no metabolismo ósseo em pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), no período de junho a agosto de 2022, Belém - PA.



Nota: As porcentagens são relativas ao total de 53 pacientes que usavam antidiabéticos com provável impacto no metabolismo ósseo ou no risco de quedas. Exclui-se da figura antidiabéticos considerados “neutros” para risco de osteoporose ou fraturas, tais como a metformina.

Fonte: Oliveira AC, et al., 2023.

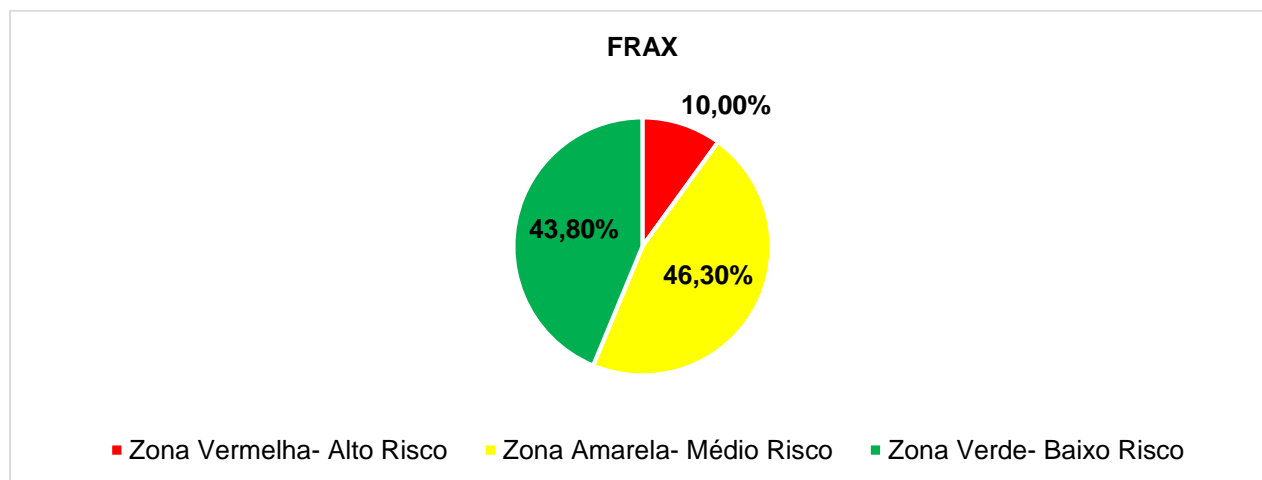
Do total de participantes da pesquisa, trinta e quatro (42,5%) haviam realizado densitometria óssea previamente. Além disso, foi observado que 15% dos indivíduos não realizou o exame por dificuldades inerentes ao sistema público e 7,5% não a realizou, pois, esse exame nunca fora solicitado, mesmo havendo indicação, conforme os consensos vigentes. O diagnóstico densitométrico de osteoporose (T-score $\leq -2,5$) foi encontrado em 67,7% dos pacientes. Fraturas por fragilidade, que foram eventos resultados de traumas de baixa energia (como queda da própria altura ou menos) foram reportadas por sete (8,75%) pacientes denotando a presença de osteoporose estabelecida, independente da realização da densitometria óssea (**Tabela 3**). Um ponto importante é que desses sete pacientes, quatro haviam recebido o diagnóstico apenas a partir dos resultados densitométricos e três, mesmo com fratura de fragilidade prévia estabelecida, ainda permaneciam sem tratamento específico. Um aspecto relevante observado neste estudo foi que a maior parte (46,3%) dos indivíduos apresentaram risco médio de fratura calculada pelo FRAX, enquanto apenas 10% dos pacientes apresentaram alto risco de fratura pelo FRAX (**Gráfico 3**).

Tabela 3 – Realização de densitometria óssea, diagnóstico densitométrico e ocorrência de fratura de fragilidade em pacientes portadores de Diabetes *mellitus* tipo 2 atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), no período de junho a agosto de 2022, Belém - PA.

Variável	Frequência	Porcentagem
Densitometria óssea		
Exame nunca foi solicitado, mesmo havendo indicação	6	7,5%
Não realizada – dificuldades de marcação	12	15,0%
Não realizada – por não ter indicação etária	28	35,0%
Realizada	34	42,5%
Total	80	100%
Diagnóstico densitométrico (valor mais baixo)		
T-score $\leq -2,5$ (osteoporose)	23	67,64%
T-score entre -1 e $-2,5$ (osteopenia)	5	14,70%
T-score > -1 (normalidade)	1	2,94%
Diagnóstico densitométrico não registrado no prontuário	5	14,70%
Total	34	100%
Fratura de fragilidade prévia?		
Sim	7	8,75%
Não	73	91,25%
Total	80	100%

Fonte: Oliveira AC, et al., 2023.

Gráfico 3 - Prevalências do risco de fraturas segundo o FRAX, em pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 atendidos no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), no período de junho a agosto de 2022, Belém - PA.



Fonte: Oliveira AC, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Cada vez mais, o risco de fratura é definido como um dos potenciais complicações do diabetes. O mecanismo fisiopatológico exato e os fatores que influenciam essa associação, todavia, ainda não são bem consolidados na literatura. Apesar disso, sabe-se até o momento que é um processo complexo e multifatorial, e fatores como controle glicêmico, drogas em uso, idade avançada e presença de comorbidades são alguns dos fatores implicados na gênese da perda de massa óssea (ALETI S, et al., 2020).

Embora se saiba que as mulheres tenham um fator de risco adicional para osteoporose com a chegada do climatério, momento em que há declínio do estrogênio, afetando o metabolismo mineral e ósseo, no presente trabalho, não foi encontrada associação significativa entre risco de fratura e gênero ($p = 0,124$). O mesmo foi encontrado no estudo de Lin HH, et al. (2021) que sugeriu uma correlação positiva entre diabetes tipo 2 e osteoporose tanto em homens quanto em mulheres, sem diferença entre eles. Cabe a reflexão de que a osteoporose não é uma “doença feminina” e que os homens devem ser igualmente triados para a doença, para se evitar sub-diagnóstico.

O presente estudo também não identificou associação significativa entre o tempo de diagnóstico da doença e o maior risco de fratura ($p = 0,641$). Esse dado contrasta com diversos estudos que identificaram essa associação (COMPSTON J, 2018; LIN HH, et al., 2021; JANG M, et al., 2018). Entre eles, o estudo de Jang M, et al. (2018) comparou pacientes com ≤ 5 anos de doença com aqueles com ≥ 5 anos, percebendo uma menor DMO de quadril e colo de fêmur nesses últimos.

No que tange à influência do mau controle do diabetes com o maior risco de fraturas, também não foi encontrada associação significativa ($p = 0,881$), o que pode ser justificado pela avaliação focal, de curto período, que não consegue apreender informações temporais ou de tendência de controle glicêmico da população estudada. Por outro lado, essa característica não foi observada por Lin HH, et al. (2021), em que se identificou associação entre o mau controle do diabetes (os autores consideraram o valor de corte de 7% para a hemoglobina glicada) e o risco de osteoporose. O mesmo foi descrito em outros estudos (VAINICHER CE, et al., 2020; COMPSTON J, 2018; FERRARI S, et al., 2018).

Cabe ressaltar que a medida da hemoglobina glicada é um fator indispensável para avaliação do controle glicêmico de longo prazo (PITITTO B, et al., 2022). Assim, numa tentativa de padronizar mundialmente a análise dessa variável, foi determinado como padrão-ouro o método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), estabelecido para aplicabilidade a partir de um grande ensaio clínico randomizado, *Diabetes Control*

and Complications Trial (DCCT), que ainda é usado até os dias atuais como referência pela Sociedade Brasileira de Diabetes (NATHAN DM, et al., 1993; PITITTO B, et al., 2022). Esse dado é importante, uma vez que, em razão de dificuldades estruturais locais, no presente estudo, apenas 2,5% dos pesquisados tinham o HPLC como método, prejudicando os resultados da análise estatística.

Em se tratando de lesões de órgão-alvo nos pacientes diabéticos pesquisados, não foi identificada associação significativa com o maior risco de fraturas, ao contrário do que foi encontrado em alguns estudos descritos na literatura. Nesse sentido, os estudos de Beeve AT, et al. (2019) e Rolim L, et al. (2022) evidenciaram uma correlação positiva entre a neuropatia diabética e o risco de fraturas, posto que com a degeneração das fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas, ocorre perda das funções proprioceptivas e motoras dos membros, aumentando a predisposição para quedas.

Outra constatação deste estudo foi a não associação significativa ($p=0,544$) entre o uso de antidiabéticos específicos e o maior risco de fraturas. Entre os antidiabéticos foram incluídas no formulário as seguintes classes: glitazonas, gliflozinas, sulfoniureias e insulina. A metformina, droga usada mundialmente como primeira linha no tratamento de diabetes tipo 2, não foi incluída, pois os estudos realizados até o presente momento observaram um efeito neutro ou até mesmo positivo desta medicação na massa óssea (VAINICHER CE, et al., 2020).

Como já bem estabelecido, as glitazonas atuam ativando o receptor PPAR γ principalmente no tecido adiposo, aumentando a sensibilidade à insulina. Contudo, foi demonstrado, em alguns estudos, que essa ativação apesar de estimular a adipogênese, diminui a osteoblastogênese, favorecendo a reabsorção óssea, tendo, portanto, um efeito negativo no osso (VAINICHER CE, et al., 2020; COMPSTON J, 2018; VALDERRÁBANO R.J, et al., 2018; WALSH JS e VILACA T, 2017).

No estudo de Napoli N, et al. (2017), é descrita uma relação indireta entre as sulfoniureias - tais como glibenclâmida, glimepirida e gliclazida - e potenciais problemas ósseos. Essa relação poderia ser explicada por um importante efeito adverso dessa classe: a hipoglicemia. Esta, por sua vez, propicia a maior chance de quedas e conseqüentemente de fraturas, sendo considerada uma classe medicação potencialmente inapropriada para uso em idosos, embora seja uma das poucas terapias para diabetes disponibilizadas gratuitamente no SUS pelo programa da Farmácia Popular.

Em relação à influência no metabolismo ósseo dos medicamentos da classe dos inibidores de SGLT2, também chamados de gliflozinas, o estudo de Napoli N, et al. (2017) descreveu uma influência neutra da dapagliflozina e da empagliflozina em riscos à saúde óssea. Já a canagliflozina foi descrita como com potencial efeito negativo, aumentando risco de fratura de quadril e diminuindo massa óssea. Por outro lado, um estudo recente *in vivo* identificou uma associação significativa ($p < 0,05$) entre a canagliflozina e o aumento da DMO (SONG P, et al., 2022), o que torna controversa essa associação.

A insulinoterapia também parece se associar com risco aumentado de fratura. Nesse sentido, foi descrita na literatura uma associação entre o uso de insulina de ação prolongada, que apresenta menor efeito adverso de hipoglicemia, com um menor risco de fratura, sugerindo que o aumento desse risco ocasionado pela insulina decorre, pelo menos em parte, da maior chance de quedas associada à hipoglicemia (VAINICHER CE, et al., 2020).

No que diz respeito ao tratamento com insulina e ao risco de fraturas, advoga-se, entretanto, que não se pode ainda estabelecer uma associação causal clara entre os eventos. Isso decorre do fato de que, quando o paciente se torna insulino dependente, ele já está em um estado mais avançado da doença, apresentando outros fatores, como complicações inerentes ao diabetes, que podem gerar um maior risco de fraturas independente do uso dessa medicação, funcionando como fatores confundidores no estabelecimento dessa relação (VAINICHER CE, et al., 2020; VALDERRÁBANO R.J, et al., 2018; NAPOLI N, et al., 2017). Outro dado importante inferido pelo presente estudo é a associação significativa entre os fatores de risco para osteoporose, como a ocorrência de fratura por fragilidade prévia, exposição prolongada à glicocorticoides e tabagismo, e o maior risco de fratura, corroborando as evidências já citadas pelo Manual Brasileiro de Osteoporose (PEDRO AO et al., 2021).

Assim sendo, foi encontrada no presente estudo uma associação significativa entre a ocorrência de fratura por fragilidade prévia e o risco de fratura ($p=0,010$). Dos oito pacientes que apresentaram alto risco de fratura pelo FRAX, 37,5% desses tinham fratura prévia de fragilidade, corroborando os dados encontrados em um coorte prospectivo recente realizado em Curitiba com 522 pacientes maiores de 50 anos de idade com diagnóstico de fratura por fragilidade, em que foi identificado que quase metade dos pacientes incluídos no estudo apresentaram uma fratura por fragilidade prévia (INÁCIO AM, 2021).

No que diz respeito à relação entre o risco de fraturas e a exposição a glicocorticoides por um período igual ou superior a 03 meses, também houve associação estatisticamente significativa ($p<0,001$). Dos 08 participantes da pesquisa com alto risco de fratura pelo FRAX, 75% destes tinham exposição crônica a esse tipo de medicamento, contrastando com os indivíduos que apresentavam baixo risco de fratura, dos quais 94,3% não haviam referido tal exposição. Esses achados são reiterados pelo estudo de Nagano CP (2018) que encontrou reduções estatisticamente relevantes ($p=0,0002$) na DMO dos pacientes submetidos à corticoterapia prolongada (1 ano de uso).

Em relação aos hábitos de vida dos pacientes entrevistados, houve associação estatisticamente relevante ($p<0,001$) entre o tabagismo e o risco de fraturas: dos indivíduos com alto risco de fratura (zona vermelha – FRAX), 37,5% são fumantes atualmente. Esse dado reforça o tabagismo como um fator de risco modificável para osteoporose e evidencia a importância de escolher um estilo de vida saudável que, por sua vez, pode influenciar cerca de 20-40% do pico de massa óssea do adulto (BRASIL, 2021).

Por fim, um dado importante identificado por este estudo foi que 83,8% dos indivíduos com risco de fratura médio calculado pelo FRAX não realizaram a densitometria, sendo que, segundo essa ferramenta, os pacientes que se enquadram nesse risco devem realizar o exame para melhorar o cálculo do risco e auxiliar na decisão terapêutica. O mesmo foi descrito no estudo de Souza BGS, et al. (2017) em que dos 44 pacientes admitidos em um hospital terciário por fraturas, apenas 1,76% haviam realizado a densitometria.

Este estudo apresenta como principais limitações o tamanho amostral, bem como o fato de a avaliação ser focal, o que não permite, isoladamente, gerar associação causal forte entre os fatores avaliados e o risco real de fraturas. Estudos futuros com uma coorte mais ampla, com avaliação de outros fatores de estilo de vida e relacionados à doença, são sugeridos, para avaliação de associação de risco e avaliação de desfechos. De todo modo, este estudo gera uma reflexão sobre a importância da implementação de medidas preventivas e de diagnóstico precoce de osteoporose em pacientes diabéticos, com atenção à regularidade nas solicitações de densitometria e orientação quanto à prevenção de sarcopenia e estímulo a prática de exercício físico regular (com ênfase no fortalecimento muscular), ingestão adequada de cálcio e suplementação de vitamina D a contento.

CONCLUSÃO

Este estudo detectou, em pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2, alguns fatores de risco para fratura óssea e osteoporose: ocorrência prévia de fratura de fragilidade, histórico de tabagismo, uso crônico de glicocorticoides e uso de medicações antidiabéticas que tenham efeito no metabolismo ósseo e/ou que aumentam o risco de hipoglicemia. Não se encontrou associação com significância estatística entre gênero, tempo do diagnóstico da doença, controle glicêmico, presença de lesões de órgão-alvo e histórico de fraturas, por se tratar de uma população amostral pequena. Embora com controvérsias, a associação entre diabetes e fragilidade óssea já é amplamente debatida na literatura médica, portanto reforça-se que os distúrbios do osteometabolismo possam ser considerados uma complicação, direta ou indireta do DM2, sendo necessário o delineamento de estratégias de prevenção e de rastreamento de osteoporose nesta população, por meio da densitometria óssea e/ou por escores de predição de risco de fratura, como o FRAX®. Diante dos achados, torna-se evidente a necessidade de novos estudos que caracterizem as associações entre a saúde óssea e o diabetes de forma mais consistente para, dessa forma, traçar a melhor maneira de assistir a esse perfil de pacientes, com enfoque em um atendimento centrado na pessoa e em suas demandas, com diagnóstico precoce de complicações, a fim de minimizar a ocorrência de fraturas e a sobrecarga do sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

1. ALETI S, et al. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study from a tertiary care institute in North India. *Revista Eletrônica Jornal Internacional de Diabetes em Países em Desenvolvimento*, 2020; 40(2):262-268.
2. BEEVE AT, et al. Peripheral Neuropathy as a Component of Skeletal Disease in Diabetes. *Curr Osteoporos Rep*, 2019; 17(5):256-269.
3. COMPSTON J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *Revista Científica Journal of Internal Medicine*, 2018; 283(2):140-153.
4. FERRARI S, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*, 2018; 29: 2585–2596.
5. INÁCIO AM. Incidência de fraturas e perfil clínico de pacientes acompanhados em um serviço de prevenção secundária de fraturas por fragilidades óssea na cidade de Curitiba. *Dissertação (Mestrado em Medicina Interna e Ciências da Saúde) – Setor de Ciências da Saúde Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2021.*
6. International Diabetes Federation Atlas. 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acessado em: 8 de setembro de 2021.
7. JANG M, et al. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males. *BMC Endocrine Disorders*, 2018; 18: 61.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. 2022. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>. Acessado em: 8 de setembro de 2021.
9. LIN HH, et al. Association between type 2 diabetes and osteoporosis risk: a representative cohort study in Taiwan. *Revista Científica PLOS ONE*, 2021; 16(7):e0254451.
10. NAGANO CP. Osteoporose induzida por glicocorticóides: expressão salivar de biomarcadores ósseos em pacientes submetidos à corticoterapia prolongada e sua correlação radiomorfológica. *Tese (Doutorado em Odontologia) – Área de Concentração: Diagnóstico Bucal, Radiologia Odontológica e Imaginologia Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.*
11. NAPOLI N, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017; 13(4):208- 219.
12. NATHAN DM, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993; 329(14):977-86.
13. PEDRO AO, et al. *Manual brasileiro de osteoporose: orientações práticas para os profissionais de saúde* 1. ed. -- São Paulo : Editora Clannad, 2021.
14. PITITTO B, et al. *Metas no tratamento do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022.
15. RIBEIRO RF, et al. Fratura por fragilidade: fatores de risco em uma coorte retrospectiva. *Revista Eletrônica Acta Fisiátrica*, 2022; 29(3):177-83.
16. ROLIM L, et al. *Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022.
17. SAFAROVA SS. The impact of metabolic changes in type 2 diabetes on bone turnover. *Revista Eletrônica Medicni Perspektivi*, 2018; 23(2):143-7.
18. SONG P, et al. Canagliflozin promotes osteoblastic MC3T3-E1 differentiation via AMPK/RUNX2 and improves bone microarchitecture in type 2 diabetic mice. *Front. Endocrinol.*, 2022; 13:1081039.
19. SOUSA CJ e OLIVEIRA MLC. FRAX tool in Brazil: an integrative literature review following validation. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 2018; 21(1).
20. SOUZA BGS, et al. Profilaxia primária e secundária de fraturas osteoporóticas: avaliação de uma coorte prospectiva. *Rev Bras Ortop.*, 2017; 52(5): 538-43.
21. SOUZA GOMES TP, et al. Obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2 e fragilidade óssea: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica HU*, 2019; 44(2):241-9.
22. VAINICHER CE, et al. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *Jornal de Pesquisa em Diabetes*, 2020; 7608964.
23. VALDERRÁBANO R.J, et al. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2018; 4:9.
24. WALSH J.S e VILACA T. Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults. *Calcif Tissue Int*, 2017; 100: 528–535.
25. ZERBINI CA. *FRAX Modelo Brasil: um texto clínico explicativo sobre limiares para intervenção terapêutica. Diagnóstico e Tratamento. Biblioteca Virtual em Saúde*, 2019; 24(2): [41-49].