



HAL
open science

Conséquences osseuses du diabète et de ses traitements

Bernard Cortet, Stéphanie Lucas, Isabelle Legroux-Gérot, Guillaume Penel,
Christophe Chauveau, Julien Paccou

► To cite this version:

Bernard Cortet, Stéphanie Lucas, Isabelle Legroux-Gérot, Guillaume Penel, Christophe Chauveau, et al.. Conséquences osseuses du diabète et de ses traitements. *Revue du Rhumatisme*, 2019, 86 (2), pp.155 - 161. 10.1016/j.rhum.2018.06.004 . hal-03486209

HAL Id: hal-03486209

<https://hal.science/hal-03486209v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Conséquences osseuses du diabète et de ses traitements

Bernard Cortet ^{1,2}, Stéphanie Lucas², Isabelle Legroux-Gerot^{1,2},
Guillaume Penel^{2,3}, Christophe Chauveau², Julien Paccou^{1,2}

¹ Service de Rhumatologie, CHU de Lille, 59000 Lille

² Université Lille, Université Littoral Côte d'Opale, EA4490 –PMOI- physiopathologie des maladies osseuses inflammatoires, 59000 Lille

³ Service d'odontologie, CHU de Lille, 59000 Lille

Auteur Correspondant : Bernard Cortet, centre de consultation et d'imagerie de l'appareil locomoteur , CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille cedex.

Tel : 03-20-44-40-37

Fax : 03-20-44-61-10

Mel : bernard.cortet@chru-lille.fr

RESUME :

Le diabète de type 1 tout comme le diabète de type 2 est à l'origine d'un retentissement osseux dont les mécanismes sont différents. Pour le diabète de type 1, les premières études étaient en faveur d'un risque de fracture de hanche multiplié par plus de 10 comparativement à des sujets indemnes d'une telle affection. Les méta-analyses plus récentes font état d'une augmentation du risque de fracture de hanche importante mais de moindre ampleur (odds-ratio \approx 6-7). Cette augmentation du risque fracturaire est notamment la conséquence d'une diminution de la densité minérale osseuse. Il s'agit d'une fragilité osseuse à bas niveau de remodelage (ceci est également le cas pour le DT2). Les mécanismes physiopathologiques sont multiples et intriqués : insulinopénie, accumulation des produits terminaux de glycation avancée, troubles de la microarchitecture osseuse, modification de l'adiposité médullaire, inflammation évoluant à bas bruit et altération des fonctions ostéocytaires. Le retentissement osseux du diabète de type 2 est moins conséquent. Ainsi les odds-ratios pour les fractures de hanche varient en fonction des études entre 1,2 et 1,7 alors que la densité minérale osseuse est plus élevée que chez les sujets témoins. Les odds-ratios sont d'environ 1,2 pour l'ensemble des fractures de fragilité. La physiopathologie est complexe ce d'autant que l'obésité est très fréquente au cours du DT2 et qu'elle même peut être associée à une augmentation du risque de certaines fractures (humérus, tibia, cheville). Les principaux mécanismes qui sous-tendent la fragilité osseuse sont l'augmentation du risque de chute, la sarcopénie, l'altération du métabolisme glucidique, l'insuffisance vitaminique D, les troubles de la microarchitecture osseuse corticale et les altérations de la matrice osseuse.

Le rôle des traitements antidiabétiques (quel que soit le type de diabète) n'apparaît pas être un élément majeur. Malgré tout il a été démontré que les thiazolidinediones et à un moindre degré les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose exerçaient un effet délétère osseux alors que la metformine semble protectrice.

La prise en charge de la fragilité osseuse des sujets diabétiques n'offre guère de particularité. Il faut cependant insister sur la prévention des chutes qui sont particulièrement fréquentes dans cette population. Enfin, quelques données suggèrent que l'efficacité antifracturaire des traitements anti-ostéoporotiques est identique chez les sujets diabétiques et non diabétiques.

Mots clés : diabète, fragilité osseuse, ostéoporose, fractures, fractures de hanche, traitements antidiabétiques.

1. Introduction

Le diabète est à l'origine d'un retentissement osseux avec une augmentation du risque fracturaire. Les mécanismes qui sous-tendent l'atteinte osseuse sont cependant très différents selon que l'on s'intéresse au diabète de type 1 (DT1) ou au diabète de type 2 (DT2).

Le retentissement osseux du diabète de type 1 est plus conséquent, sa physiopathologie est moins complexe puisqu'il s'accompagne d'un abaissement de la densité minérale osseuse (DMO). Le DT1 se déclenchant souvent au moment de l'adolescence et donc au moment de la croissance rapide, le squelette devient vulnérable potentiellement plus tôt avec des conséquences encore plus préoccupantes au cours du vieillissement. Ceci est à mettre en balance avec une moindre prévalence et incidence du DT1 par rapport au DT2.

L'éventualité d'un retentissement osseux au cours du DT2 a été mise en évidence plus récemment. Sa physiopathologie est plus complexe ce d'autant que bon nombre de patients atteints de DT2 sont obèses et on sait que l'obésité peut également être à l'origine d'un retentissement osseux. Par ailleurs le DT2 s'accompagne d'une augmentation de la DMO plus ou moins marquée qui devrait théoriquement améliorer la résistance osseuse.

Compte tenu des éléments précédemment mentionnés nous nous proposons d'effectuer une analyse séparée du retentissement osseux du DT1 et du DT2.

En revanche nous traiterons de manière commune le rôle potentiel des traitements du diabète en tant que facteur susceptible de participer au retentissement osseux.

Peu de données sont disponibles quant à la prise en charge de la fragilité osseuse chez les sujets diabétiques. Globalement elle ne diffère que peu de la prise en charge habituelle des sujets ayant une fragilité osseuse.

2. Conséquences osseuses du DT1

L'existence d'un retentissement osseux au cours du DT1 est connue de longue date. Ainsi, dès 1934 des cas sporadiques de fractures vertébrales ont été rapportés au cours de cette affection [1].

Quelques années plus tard ces données ont été confirmées à partir d'études nécropsiques. Il a été constaté que les sujets ayant un DT1 avaient une ostéoporose plus sévère comparativement à des sujets non diabétiques [2].

Par la suite des études de cohortes ont pu être conduites et un travail israélien a démontré que parmi des sujets ayant au moins une fracture vertébrale on dénombrait 20 % de diabétiques ce qui est donc beaucoup plus que le pourcentage attendu [3].

Parallèlement, le développement de la densitométrie osseuse, tout d'abord sous forme d'absorptiométrie monophotonique puis secondairement double énergie, a permis de mettre en évidence une diminution de la DMO de 30 à 50 % comparativement à des sujets non atteints [4, 5].

2.1 Risque fracturaire et DT1

Plusieurs publications ont fait état de l'existence d'une fragilité osseuse au cours du DT1 [1, 2]. C'est cependant des années après la publication de ces premiers travaux [1, 2] que l'existence d'une augmentation conséquente du risque fracturaire a été clairement établie. Ainsi une étude menée dans l'Iowa avec un suivi de 11 ans et ayant inclus 32089 femmes ménopausées a montré que le risque de fracture de hanche était multiplié par 12 en cas de DT1 [6]. L'augmentation pourrait être encore plus importante chez les sujets de sexe masculin. Ainsi un travail norvégien ayant inclus 25159 sujets a montré, que sur une période de suivi de 6 ans, le risque de fracture de hanche était multiplié par près de 18 [7]. Par la suite deux méta-analyses publiées en 2007 [8, 9] ont montré que le risque de fracture de hanche était multiplié par 6-7 en cas de DT1. En revanche le risque de fracture vertébrale semble augmenter dans des proportions moindres avec un odds-ratio à 2,5 (intervalle de confiance –IC-95 % : 1,3 – 4,6) [10]. Des travaux plus récents ont confirmé l'augmentation du risque fracturaire au cours du DT1 mais d'ampleur moindre comparativement aux données publiées antérieurement. Ainsi une méta-analyse publiée en 2015 [11] a montré que le risque fracturaire (toutes fractures confondues) était multiplié par 3 en cas de DT1 et que le risque de fracture de hanche était chez la femme multiplié par 5. Ces différences pourraient être expliquées par une certaine hétérogénéité des populations étudiées en ce qui concerne l'âge d'inclusion dans les cohortes, l'origine ethnique, la durée de l'affection et la prévalence des complications. En outre, on peut également penser que la meilleure prise en charge actuelle du DT1 peut contribuer à expliquer ces résultats. D'une façon générale et indépendamment des données physiopathologiques qui seront détaillées ultérieurement, certains facteurs jouent un rôle clef dans l'augmentation du risque fracturaire et notamment la durée du diabète et l'équilibre glycémique [6]. À noter cependant que toutes les études ne vont pas dans le même sens [12]. Enfin les complications du diabète et notamment les complications microvasculaires participent indéniablement à l'augmentation du risque fracturaire [6, 9, 10].

2.2. DMO au cours du DT1

La plupart des études ont mis en évidence un abaissement plus ou moins conséquent de la DMO au rachis, à la hanche et au corps entier chez les sujets atteints de DT1 comparativement à des sujets contrôles [13-17]. Cependant toutes les études ne sont pas unanimes et quelques travaux n'ont pas constaté cet abaissement de la DMO [18, 19]. L'importance de l'abaissement de la DMO est cependant très variable en fonction des études [entre 8 et 67 %]. Une méta-analyse publiée il y a une dizaine d'années [8] a montré une diminution moyenne de la DMO de 22 % au rachis et de 37 % à la hanche comparativement à des sujets de même âge et de même sexe. Comme ceci a été constaté pour l'augmentation du risque fracturaire, la plupart des travaux ont montré un lien entre la durée du diabète et l'importance de l'abaissement de la DMO. Cependant, dans cette méta-analyse [8], il n'a pas été retrouvé de lien entre le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la DMO. Effectivement, en règle générale la qualité de l'équilibre glycémique ne semble pas suffisante pour enrayer l'abaissement de la DMO. Par contre, comme pour les complications fracturaires, l'atteinte microvasculaire est associée à une aggravation de la perte osseuse [13-17].

La plupart des données actuelles indiquent que la diminution de la DMO n'est pas seule responsable de l'augmentation du risque fracturaire mais que la qualité osseuse est bien compromise dans le DT1 (Cf. infra).

2.3. Micro architecture osseuse et DT1

Quelques études se sont intéressées à cet aspect à l'aide de la tomодensitométrie quantitative périphérique à haute résolution (HR-pQCT). En utilisant cet outil, on a mis en évidence chez des sujets atteints de DT1 comparativement à des sujets contrôles, une diminution de la DMO volumique totale et trabéculaire au poignet et au tibia particulièrement en cas de complications microvasculaires [20]. Une diminution de l'épaisseur des travées osseuses ainsi que de la corticale au tibia a également été constatée particulièrement en cas de complications microvasculaires [20]. En revanche et à l'inverse de ce qui a été souvent constaté au cours du DT2, il n'a pas été retrouvé d'augmentation de la porosité corticale y compris en cas de complications microvasculaires.

2.4. Remodelage osseux et DT1

De nombreuses données animales suggèrent qu'il existe au cours du DT1 une diminution du remodelage osseux [21,22]. Le nombre des ostéoblastes et l'activité de minéralisation semblent bien diminués dans les modèles de rongeurs alors que les résultats concernant l'ostéoclastogenèse et la résorption peuvent diverger selon les études [21, 22].

Dans l'espèce humaine les études utilisant les marqueurs du remodelage osseux (MRO) ont confirmé ces données [23-25]. Ainsi, le taux d'ostéocalcine apparaît diminué au cours du DT1 [23,24]. Le taux de P1NP semble également diminué chez les enfants et les jeunes adultes atteints de diabète de type 1 [25]. À noter cependant que l'existence d'une altération du processus de réticulation du collagène observé au cours du DT1 pourrait aussi participer à ce résultat [sous-estimation du taux réel de CTX]. Peu de données histologiques et histomorphométriques sont disponibles [26]. Eu égard à cette réserve le travail précédemment mentionné est en faveur d'une diminution conséquente de la formation osseuse. Plus récemment [27], une étude portant sur des biopsies osseuses a mis en évidence une augmentation du degré de minéralisation et des molécules de pontage du collagène ne dépendant pas d'une activité enzymatique (particulièrement chez ceux ayant un antécédent fracturaire). Ces données sont donc également compatibles avec une diminution du remodelage osseux.

L'ensemble de ces éléments converge bien vers une atteinte également de la qualité osseuse (microarchitecture, remodelage osseux, altérations moléculaires) conduisant à une réduction de la dureté et de la résistance aux forces mécaniques de l'os chez les patients atteints de DT1.

2.5. Physiopathologie du retentissement osseux au cours du DT1

Elle fait appel à des mécanismes cellulaires et moléculaires. Ceux-ci sont résumés dans la figure 1. Quelques facteurs sont potentiellement directement impliqués dans le déficit de quantité et de qualité osseuses du DT1.

2.5.1. Insuline, incrétines

L'insuline exerce un effet anabolique osseux in vitro [28, 29]. L'administration d'insuline chez les animaux ayant un diabète corrige les anomalies du remodelage osseux et améliore certains paramètres de la qualité osseuse en fonction de la dose et du délai d'instauration de l'insulinothérapie [30]. Cependant l'insulinopénie n'est certainement pas le seul facteur intervenant dans le retentissement osseux du DT1. L'« *Insulin – like growth factor one* » (IGF1) encore appelé somatomédine joue un rôle essentiel dans la croissance et le maintien de la masse osseuses et une diminution du taux d'IGF1 a été constatée au cours du DT1 qui pourrait par elle-même participer à la déminéralisation osseuse [31, 32].

Les incrétines sont essentiellement représentées par le peptide insulinothropique dépendant du glucose (GIP) et le peptide – 1 mimant le glucagon (GLP-1). Ce sont des hormones intestinales qui potentialisent l'effet de l'insuline sur le métabolisme glucidique. Leur rôle semble beaucoup plus important dans le cadre de l'évaluation de l'atteinte osseuse au cours du DT2 que du DT1. En effet les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DDP-4) constituent des traitements du DT2 et pourraient exercer un effet osseux significatif (Cf. infra). Au cours du DT1 dans des modèles murins de diabète, les incrétines sont susceptibles de prévenir les altérations de la microarchitecture osseuse et la dégradation de la qualité osseuse [33].

2.5.2. Hyperglycémie et produits terminaux de glycation avancée

L'hyperglycémie isolément est à l'origine d'une suppression de la différenciation ostéoblastique et intervient également dans le processus de signalisation à l'origine d'une altération de la formation osseuse. D'autre part, l'hyperglycémie chronique conduit au processus de glycosylation non enzymatique des protéines et notamment du collagène conduisant à une augmentation du taux des produits terminaux de la glycation avancée (AGEs).

Les AGEs ainsi que leurs récepteurs sont impliqués dans le développement de nombreuses complications du diabète et notamment de l'atteinte osseuse. En effet, les AGEs peuvent affecter les liaisons au sein de la triple hélice du collagène de type 1 à l'origine d'une altération de la qualité intrinsèque du tissu osseux caractérisée notamment par une augmentation de sa rigidité. Le plus étudié des AGEs est la pentosidine. Une étude transversale a montré une augmentation du taux de pentosidine sérique chez les sujets atteints de DT1 [34]. L'écart type dans ce travail était cependant important de telle sorte qu'il faut être nuancé par rapport à ses conclusions.

2.5.3. Adiposité médullaire

La moelle osseuse contient notamment de nombreuses cellules souches qui peuvent se différencier soit en ostéoblastes, soit en adipocytes, soit en chondrocytes. Le développement des adipocytes médullaires suscite un intérêt majeur en tant que facteur explicatif de la perte osseuse. Ainsi l'adiposité médullaire est négativement corrélée à la DMO et son augmentation au niveau du rachis lombaire pourrait être associée à un risque fracturaire plus élevé en population générale.

La différenciation vers la voie adipocytaire qui met en jeu le facteur de transcription pro-adipogénique PPAR γ 2 (pour « *peroxisome proliferator-activated receptor* ») est considérée comme un mécanisme compétitif pour l'ostéoblastogenèse. Compte tenu de la dépression ostéoblastique précédemment mentionnée, le développement de l'adiposité médullaire au cours du DT1 a commencé à être analysé. Dans différents modèles murins de DT1, une augmentation de l'expression de PPAR γ 2 ou des adipocytes médullaires au niveau de la moelle osseuse a ainsi été montrée ;

toutefois, le lien entre la perte osseuse et l'adiposité médullaire dans ce contexte n'est pas encore établi [35,36]. Peu de données sont donc disponibles et définir si l'adiposité médullaire pourrait expliquer l'atteinte osseuse au cours du DT1 reste à explorer.

2.5.4. Inflammation

L'inflammation à minima est volontiers observée au cours du DT2. Cependant le DT1 s'accompagne également d'une surexpression des principaux gènes intervenant dans les processus inflammatoires. De même les complications notamment microvasculaires du DT1 sont partiellement en rapport avec des processus inflammatoires. Des données complémentaires sont donc nécessaires pour étayer cette hypothèse au cours du DT1.

2.5.5. Altérations des fonctions ostéocytaires

Nous avons vu précédemment l'importance de la dépression ostéoblastique en tant que facteur susceptible d'expliquer le retentissement osseux du DT1. Des données suggèrent également l'existence d'altérations de la fonction ostéocytaire qui fait intervenir la sclérostine (facteur sécrété par les ostéocytes inhibant la voie Wnt) laquelle est essentielle à la différenciation ostéoblastique. Des taux élevés de sclérostine ont été retrouvés chez les sujets atteints de DT1 [34]. La durée du DT1 pourrait influencer sur le taux de sclérostine.

3. Conséquences osseuses du dt2

Le DT2 est caractérisé comparativement au DT1 par une fréquence beaucoup plus importante : on considère à l'heure actuelle qu'il y a environ 422 millions de sujets atteints de DT2 de par le monde [37].

Le ratio DT2/DT1 est de 0,9/0,1. En outre l'évolution de l'incidence du DT2 s'est avérée croissante au cours de ces dernières années en raison notamment de la progression considérable de l'obésité. Les mécanismes qui sous-tendent l'augmentation du risque fracturaire au cours du DT2 sont plus complexes qu'au cours du DT1 ce d'autant que la DMO est, à l'inverse de ce qui est observé au cours du DT1, en règle générale élevée.

3.1. Epidémiologie

L'augmentation du risque fracturaire au cours du DT2 a été démontrée à partir d'un certain nombre d'études. Elle est globalement moindre comparativement au DT1 (Tableau 1)) L'augmentation du risque de fracture de hanche a été clairement démontrée avec un odds –ratio variant entre 1,2 et 1,7 en fonction des travaux [8, 9, 37-41]. Même si les résultats sont un peu hétérogènes, la durée du diabète et le mauvais contrôle glycémique semblent être associés à une augmentation du risque fracturaire [42].

3.2. Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours du DT2

L'augmentation du risque fracturaire relève de nombreuses causes ou facteurs de risque plus ou moins intriqués qui diffèrent en partie de ceux du DT1. Comme dans la plupart des études la DMO n'est pas diminuée, la fragilité osseuse est fortement suspectée de provenir d'une atteinte de la qualité osseuse.

3.2.1. Obésité

Le poids constitue un facteur protecteur d'un point de vue osseux et ce jusqu'à un certain seuil. Cette relation n'est cependant pas linéaire et on sait qu'au-delà d'un indice de masse corporelle (IMC) qui correspond au surpoids, c'est-à-dire supérieur à 25kg/m², il n'y a plus de surprotection liée à l'augmentation du poids. On a même démontré une augmentation du risque de certaines fractures chez les sujets obèses telle que la fracture de l'humérus, de la jambe ainsi que de la cheville [43]. Dans la mesure où bon nombre de sujets diabétiques de type 2 sont obèses, il est parfois difficile de faire la part des choses entre ces deux affections.

3.2.2. Augmentation du risque de chutes

L'augmentation du risque de chute a été démontrée chez les sujets ayant un DT2 tout comme d'ailleurs chez les obèses [44]. Celle-ci est multifactorielle : cataracte, rétinopathie, trouble du rythme cardiaque, neuropathie, hypoglycémie

3.2.3. Sarcopénie

La sarcopénie est un facteur de risque de chute en population générale. Ceci apparaît particulièrement important chez les sujets diabétiques, notamment s'ils sont obèses (notion d'obésité sarcopénique). La sarcopénie chez les patients diabétiques semble être indépendante de l'existence d'une neuropathie [45].

3.2.4. Altération du métabolisme glucidique

Le DT2 est caractérisé par une insulino résistance et il a été démontré que les altérations du métabolisme insulinique jouent un rôle sur le remodelage osseux (Cf. infra). D'autre part l'hyperglycémie se caractérise par une accumulation des AGEs dans la matrice osseuse. L'accumulation des AGEs contribue aussi à altérer la qualité du tissu osseux [46].

3.2.5. Insuffisance vitaminique D

Il existe au cours du DT2 une insuffisance vitaminique D plus importante qu'en population générale. Ceci est notamment lié à l'obésité. Outre son effet osseux, la vitamine D pourrait participer au

contrôle glycémique. Il existe en effet des récepteurs à la vitamine D dans les cellules β du pancréas. A contrario, l'administration de vitamine D ne semble pas avoir d'effet sur le contrôle glycémique [42].

3.2.6. Remodelage osseux

Les données histomorphométriques au cours du DT2 sont peu nombreuses. Un travail portant sur 26 patients a montré une diminution de l'épaisseur ostéoïde, du volume ostéoïde et des surfaces ostéoblastiques comparativement à des sujets non diabétiques appariés en âge [47]. En ce qui concerne les paramètres dynamiques attestant du niveau de remodelage osseux tel que le taux de formation osseuse, les surfaces minéralisées et la vitesse de minéralisation, les études sont en faveur d'une diminution de ceux-ci. De manière parallèle et logique il existe globalement une diminution du taux des marqueurs du remodelage osseux et notamment du CTX ainsi que de l'ostéocalcine [48].

3.2.7. Altération de la micro architecture osseuse

Plusieurs études ont été menées avec la tomographie quantitative périphérique haute résolution (HR-pQCT) [49-51].

Les études publiées en utilisant cette technique sont à l'origine de résultats contradictoires. Un premier travail portant sur un nombre très restreint de sujets ($n = 19$) atteints de DT2 a conclu à une augmentation de la porosité corticale au radius et au tibia comparativement à des sujets témoins [49].

Une étude de plus grande envergure chez des patients de sexe masculin uniquement et atteints de DT2 ($N = 190$) était en faveur d'une diminution de la surface osseuse totale tant au radius qu'au tibia associée à une diminution de la résistance osseuse (évaluée par la méthode des éléments finis), uniquement en site cortical [50].

Patsch et al. [51] ont comparé des sujets atteints de DT2 et des sujets contrôles. Parmi ceux-ci, un certain nombre avait un antécédent fracturaire. En cas de DT2, les auteurs ont constaté des altérations modérées de la microarchitecture osseuse en secteur cortical (augmentation de la porosité corticale) chez les sujets fracturés comparativement aux non fracturés. Il est intéressant de noter que ces différences n'ont pas été retrouvées chez les non diabétiques. Plus récemment Samelson et al. [52] ont réalisé une étude en HR-pQCT dans une très large cohorte de sujets ($N = 1069$) des deux sexes. Parmi ceux-ci, 12 % avaient un DT2. Après ajustements multiples, les auteurs ont constaté en cas de diabète une diminution de la densité corticale, une diminution de la surface osseuse (au tibia uniquement) et une augmentation de la porosité corticale. Les différences étaient cependant modérées. En outre les paramètres trabéculaires étaient meilleurs chez les sujets diabétiques que non diabétiques. En cas d'antécédent fracturaire la densité osseuse volumique corticale au tibia et l'épaisseur corticale au radius étaient diminuées chez les patients diabétiques [52].

Toutes les études ne vont cependant pas dans le même sens. Ainsi Shu et al. [53] n'ont pas mis en évidence dans une petite cohorte [$n = 25$] de différences en ce qui concerne les paramètres mesurés en HR-pQCT entre les patients diabétiques et les sujets contrôles. Des conclusions analogues ont été

faites par d'autres auteurs [54, 55] qui n'ont pas non plus retrouvé de différences tant en ce qui concerne les paramètres microarchitecturaux que ceux évaluant la résistance osseuse chez des femmes diabétiques comparativement à un groupe contrôle.

Le « trabecular bone score » (TBS) a donné lieu à quelques travaux [56, 57]. Les études sont en faveur d'une diminution du TBS chez les sujets diabétiques alors que parallèlement la DMO est habituellement augmentée. Ces résultats peuvent de prime abord apparaître étonnants puisque ces 2 paramètres (DMO et TBS) sont mesurés au rachis lombaire à partir du même support.

3.2.8. Microindentation

Cette technique nouvelle a pour objectif de mesurer la profondeur de l'indentation, c'est-à-dire la résistance à la pénétration au niveau du périoste de l'extrémité supérieure du tibia. Quelques données préliminaires effectuées à l'aide de cette technique ont montré que le paramètre mesuré (BMSi pour « bone material strength index ») qui est un index de résistance osseuse, est diminué dans les situations de fragilité osseuse comme l'ostéoporose post-ménopausique. En outre, les résultats obtenus à l'aide de cette approche seraient partiellement indépendants de la mesure de la DMO. Même si les études au cours du DT2 n'ont concerné que de faibles effectifs, les données sont en faveur d'une diminution du BMSi au cours du DT2 [54, 55, 58].

La première étude effectuée à l'aide de cette technique [54] s'est intéressée à 30 patients ayant un DT2 et à 30 sujets contrôles. Le BMSi était significativement plus bas chez les premiers comparativement aux seconds. Parallèlement, l'hémoglobine glyquée était inversement corrélée à la valeur du BMSi. Ces résultats ont été confirmés dans le cadre de travaux de plus grand envergure [55, 58].

3.2.9. Altérations de la matrice osseuse : rôle des AGEs

Les AGEs comme indiqué précédemment sont représentés par différents groupes de composés résultant de la glycation non enzymatique de plusieurs protéines (notamment le collagène de type 1). Ils inhibent le développement des ostéoblastes et leur accumulation dans la matrice osseuse altère les propriétés biomécaniques du tissu osseux. Il existe au cours du DT2 une augmentation du taux des AGEs [59]. Il s'agit là d'une hypothèse physiopathogénique plausible qui nécessiterait cependant des travaux complémentaires pour être confirmée.

4. Effets des traitements anti-diabétiques sur le tissu osseux

Globalement peu de données sont disponibles sur le sujet. Les principaux résultats sont rapportés dans le Tableau 2.

Il faut également prendre en considération que tous les traitements cités dans le tableau 2 ne sont pas (ou plus) remboursés en France. C'est le cas des thiazolidinediones (plus remboursés), et des inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose (non remboursés).

En ce qui concerne les sulfamides hypoglycémifiants, comme indiqué dans le tableau 2, il n'y a pas

d'effet osseux propre. En revanche ce type de médication peut favoriser des chutes par le biais des hypoglycémies qu'il engendre. En ce qui concerne la metformine, les données *in vitro* semblent en faveur d'un effet osseux protecteur. Les travaux dans l'espèce humaine sont moins convaincants [60]. De par leur mécanisme d'action (activation de PPAR γ), les thiazolidinediones exercent un effet délétère osseux avec augmentation du risque fracturaire [61, 62]. Comme indiqué précédemment, elles ne sont cependant plus disponibles en France. Les incrétines semblent exercer un effet osseux protecteur au vu des données *in vitro*. Les données *in vivo* sont cependant plus nuancées [63-65]. Parmi les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose, la canagliflozine pourrait exercer un effet délétère osseux avec augmentation du risque fracturaire [66, 67]. Cette classe thérapeutique n'est cependant pas remboursée en France.

5. Prise en charge osseuse des patients atteints de de DT1 et de DT2

Très peu de données spécifiques dans ces deux populations sont disponibles. Les mesures appliquées sont donc beaucoup plus des mesures de bon sens que fondées sur « *evidence based medicine* ».

D'un point de vue général, il convient de prévenir les chutes car celles-ci sont fréquentes tant dans le DT1 que le DT2. Ceci passe notamment par la prévention des épisodes hypoglycémiques. Chez les sujets ayant un DT2, la perte pondérale est importante. En effet, indépendamment du diabète, l'obésité est un facteur de risque de chute. La chirurgie bariatrique est un traitement ayant fait la preuve de son intérêt dans les formes extrêmes de DT2. Celle-ci exerce un effet délétère osseux maintenant bien démontré qui nécessite une surveillance étroite avec notamment une correction de la carence vitaminique D (laquelle est fréquente après ce type de chirurgie favorisée par la malabsorption induite).

En ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse (traitements anti-ostéoporotiques, comme indiqué précédemment très peu de données sont disponibles. Les études post-hoc menées dans le cadre des principaux essais pivotaux effectués avec l'alendronate et le raloxifène sont en faveur de gains densitométriques comparables pour ces 2 molécules chez les sujets diabétiques et non diabétiques [68, 69] . Dans un ordre d'idée comparable, une étude de grande envergure menée à partir des registres danois a montré une efficacité antifracturaire identique pour les bisphosphonates et le raloxifène chez des patients atteints de DT1, de DT2 et des sujets non diabétiques [70].

En dernier lieu à travers l'étude DANCE menée avec le teriparatide, l'efficacité antifracturaire semblait comparable chez les sujets diabétiques et non diabétiques [71].

6. Conclusion

En conclusion, tant le DT1 que le DT2 sont à l'origine d'une fragilité osseuse dont les mécanismes sont différents. D'un point de vue physiopathologique, les mécanismes qui sous-tendent cette atteinte sont moins complexes au cours du DT1 qu'au cours du DT2. En effet, dans le premier cas l'insulinopénie mais aussi de nombreux autres facteurs sont à l'origine d'un abaissement de la

DMO et d'une altération de la qualité osseuse. Pour le DT2 la situation est plus complexe car il existe au cours de cette affection une augmentation de la DMO et que l'altération de qualité osseuse est multifactorielle. Le rôle potentiel des traitements antidiabétiques afin d'expliquer l'atteinte osseuse paraît relativement modéré si ce n'est par le biais des épisodes d'hypoglycémie qu'ils peuvent engendrer, eux-mêmes à l'origine de chutes.

En dernier lieu, peu de données sont disponibles concernant la conduite à tenir chez un sujet diabétique ayant une fragilité osseuse. En conséquence les mesures reposent sur du bon sens avec notamment un focus particulier sur la prévention des chutes. Par ailleurs les quelques données disponibles suggèrent que les traitements anti ostéoporotiques ont une efficacité comparable chez les sujets ayant un diabète comparativement aux non diabétiques.

Déclaration de liens d'intérêts :

B Cortet a reçu des honoraires ou des émoluments dans le cadre de contrats de recherche des firmes suivantes : Amgen, Expanscience, Ferring, Lilly, Medtronic, MSD, Mylan, Novartis, Roche diagnostics, UCB.

Stéphanie Lucas déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

I Legroux-Gérot a reçu des honoraires ou des émoluments dans le cadre de contrats de recherche des firmes suivantes : Amgen, Lilly.

Guillaume Penel déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Christophe Chauveaud déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

J Paccou a reçu des honoraires ou des émoluments dans le cadre de contrats de recherche des firmes suivantes : Amgen, Lilly, Novartis, MSD, Janssen, UCB.

Références

- [1] Root HF, White P & Marble A. Abnormalities of calcium deposition in diabetes mellitus Arch Intern Med 1934; 53:46-52.
- [2] Hernberg CA. Skeletal variations in adults with diabetes mellitus. Acta Med Scand 1952; 143:1-14
- [3] Menczel J, Makin M, Robin G et al. Prevalence of diabetes mellitus in 451 Jerusalem; its association with presenile osteoporosis. Isr J Med Sci 1972; 8:918-9.
- [4] Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in 455 juvenile and adult-onset diabetes. N Engl J Med 1976; 294: 241-5.
- [5] McNair P, Madsbad S, Christensen MS et al. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. Acta Endocrinol [Copenh] 1979; 90:463-72.
- [6] Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. Diabetes Care 2001; 24:1192-7.
- [7] Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK et al. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. Osteoporos Int 2006; 17:495-500.
- [8] Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. Osteoporos Int 2007;18:427-44.
- [9] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC et al. Systematic review 474 of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol 2007; 166: 495-505.
- [10] Vestergaard P, Rejnmark L; Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. Diabetologia 2005; 48:1292-9.
- [11] Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. Diabet Med 2015; 32:1134-42.
- [12] Neumann T, Samann A, Lodes S, et al. Glycaemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with Type 1 diabetes. Diabet Med 2011;28:872-5.
- [13] Eller-Vainicher C, Zhukouskaya VV, Tolkachev YV et al. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. Diabetes Care 2011;34: 2186-91.
- [14] Heilman K, Zilmer M, Zilmer K et al. Lower bone mineral density in children with type 1 diabetes is associated with poor glycemic control and higher serum ICAM-1 and urinary isoprostane levels. J Bone Miner Metab 2009;27:598-604.

- [15] Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000;23:295-303.
- [16] Lopez-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jimenez F et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2001;7:346-51.
- [17] Rakic V, Davis WA, Chubb SA et al. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2006;49:863-71.
- [18] Bridges MJ, Moochhala SH, Barbour J et al. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. *Acta Diabetol* 2005;42: 82-86.
- [19] Ingberg CM, Palmer M, Aman J et al. Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes. *J Intern Med* 2004;255:392-8.
- [20] Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M et al. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2015; 30:2188-99.
- [21] Hough S, Avioli LV, Bergfeld MA et al. Correction of abnormal bone and mineral metabolism in chronic streptozotocin induced diabetes mellitus in the rat by insulin therapy. *Endocrinology* 1981;108:2228-34.
- [22] Hough S, Fausto A, Sonn Y et al. Vitamin D metabolism in the chronic streptozotocin-induced diabetic rat. *Endocrinology* 1983;113:790-6.
- [23] Lumachi F, Camozzi V, Tombolan V et al. Bone mineral density, osteocalcin, and bone-specific alkaline phosphatase in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173 Suppl 1:E64-67.
- [24] Maggio AB, Ferrari S, Kraenzlin M et al. Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23:697-707.
- [25] Abdalrahman N, McComb C, Foster JE et al. Deficits in Trabecular Bone Microarchitecture in Young Women With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1386-1393.
- [26] Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995 44: 775-782.
- [27] Farlay D, Armas LA, Gineyts et al. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with Type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2016;31:190-195.
- [28] Kream BE, Smith MD, Canalis E et al. Characterization of the effect of insulin on collagen synthesis in fetal rat bone. *Endocrinology* 1985; 116:296-302.
- [29] Akune T, Ogata N, Hoshi K et al. Insulin receptor substrate-2 maintains predominance of anabolic function over catabolic function of osteoblasts. *J Cell Biol* 2002;159:147-56.

- [30] Verhaeghe J, Suiker AM, Visser WJ. The effects of systemic insulin, insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone growth and turnover in spontaneously diabetic BB rats. *J Endocrinol* 1992; 134:485-92.
- [31] Bouillon R, Bex M, Van Herck E et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 1194-202.
- [32] Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000;23:295-303.
- [33] Mansur SA, Mieczkowska A, Bouvard B et al. Stable Incretin Mimetics Counter Rapid Deterioration of Bone Quality in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Cell Physiol* 2015;230:3009-18.
- [34] Neumann T, Lodes S, Kastner B, 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; 25:1527-1533.
- [35] McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of type I diabetic bone loss. *J Cell Biochem* 2007;102:1343-1357.
- [36] Diascro DD, Jr., Vogel RL, Johnson TE et al. High fatty acid content in rabbit serum is responsible for the differentiation of osteoblasts into adipocyte-like cells. *J Bone Miner Res* 1998;13:96-106.
- [37] World Health Organisation. Diabetes www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/
- [38] Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a metaanalysis. *Osteoporos Int*. 2016;27:219-28.
- [39] Wang J, You W, Jing Z et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop* 2016;40:1299-307.
- [40] Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29:301-309.
- [41] Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:455-68.
- [42] Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *J Intern Med*. 2018;283:140-153.
- [43] Cortet B, Roux C. Obésité et ostéoporose. *Revue du rhumatisme monographies* 2016;83:25–28.
- [44] Herrera-Rangel AB, Aranda-Moreno C, Mantilla-Ochoa T et al. Influence of the body mass index on the occurrence of falls in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obes Res Clin Pract*. 2015;9:522-6.
- [45] Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care*. 2012;35:1672–9.

- [46] Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988 19;318:1315-21.
- [47] Leite Duarte ME, da Silva RD. Histomorphometric analysis of the bone tissue in patients with non-insulin-dependent diabetes [DMNID]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1996;51:7-11.
- [48] Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - A systematic review. *Bone* 2016;82:69-78.
- [49] Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5045-55.
- [50] Petit MA, Paudel ML, Taylor BC et al; Osteoporotic fractures in men [MrOs] study group. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the osteoporotic fractures in men study. *J Bone Miner Res.* 2010;25:285-91.
- [51] Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res.* 2013;28:313-24.
- [52] Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA et al. Diabetes and deficits in cortical bone density, microarchitecture, and bone size: Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33:54-62.
- [53] Shu A, Yin MT, Stein E et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2012;23:635-41.
- [54] Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ 3rd, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2014;29:787-95.
- [55] Nilsson AG, Sundh D, Johansson L et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with better bone microarchitecture but lower bone material strength and poorer physical function in elderly women: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2017;32:1062-71.
- [56] Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2014;25:1969-73.
- [57] Kim JH, Choi HJ, Ku EJ et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:475-82.
- [58] Sundh D, Rudäng R, Zoulakis M et al. A High amount of adipose tissue is associated with High cortical porosity and Low bone material strength in older women. *J Bone Miner Res.* 2016;31:749-57.
- [59] Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1991;325:836-42.
- [60] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48:1292–9.

- [61] Gimble JM, Robinson CE, Wu X et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol*. 1996;50:1087-94.
- [62] Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.
- [63] Su B, Sheng H, Zhang M et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2015;48:107-15.
- [64] Dombrowski S., Kostev K., Jacob L. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany—a retrospective analysis of real-world data. *Osteoporos Int* 2017; 29:1–8.
- [65] Driessen JH, de Vries F, van Onzenoort H et al. The use of incretins and fractures - a meta-analysis on population-based real life data. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:923-6.
- [66] Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:157-66.
- [67] Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017. doi: 10.1002/dmrr.2903.
- [68] Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC. Fracture Intervention Trial. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the Fracture Intervention Trial. *Diabetes Care* 2004;27:1547–53.
- [69] Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the raloxifene use for the heart trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:112–20.
- [70] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 2011;88:209–14.
- [71] Schwartz AV, Pavo I, Alam J et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone*. 2016;91:152-8.

Tableau 1 : Principaux résultats concernant le risque fracturaire au cours du diabète de type 2.

Auteurs	Sites fracturaires	Odds-ratios [ou risques relatifs]	IC 95 %
Janghorbani 2007 [9]	Hanche	1,7	[1,30-2,20]
Vestergaard 2007 [8]	Hanche,	1,38	[1,25-1,53]
	poignet	1,19	[1,10-1,41]
Fan 2016 [38]	Hanche	1,34	[1,19-1,51]
Wang 2016 [39]	Rachis	2,03	[1,60-2,59]
Dytfield 2017 * [40]	Hanche	1,296	[1,07-1,57]
Moayeri 2017 [41]	Hanche	1,20	[1,17-1,23]
	Rachis	1,16	[1,05-1,28]
	Pied	1,37	[1,21-1,54]
	Tous les sites	1,17	[1,15-1,20]

*Femmes ménopausées

Tableau 2: Effets osseux des traitements du diabète.

Médication	Mécanisme d'action	Effet sur la DMO	Effet sur le risque fracturaire
Sulfamide hypoglycémiant [60]	Pas d'effet direct sur le tissu osseux	Pas de donnée	Pas de modification
Metformine [60]	Stimule l'ostéoblastogénèse et diminue la résorption osseuse	Pas de modification	Diminution [ou pas de modification]
Thiazolidinediones [61, 62]	Active PPAR γ [inhibe l'ostéoblastogénèse et augmente la résorption osseuse]	Diminution	Augmentation
Incrétines[63-65]	Inhibition de la résorption osseuse [travaux pré-cliniques]	Pas de modification	Diminution [ou pas de modification]
Inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose [66, 67]	Augmente l'absorption tubulaire des phosphates	Diminution [canagliflozine]	Possible augmentation [canagliflozine]

Légende

Figure 1 : Physiopathologie du retentissement osseux du diabète de type 1.

