

Publication lay summary

A. Duseja, L. Dowling. Circulating miRNAs associated with diabetes mellitus and altered bone phenotype: a systematic review. PROSPERO; 2020.

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020212451

English

People with diabetes experience poor bone health and an increased risk for fractures. Moreover, patients with type 1 diabetes have a low bone density (captured by standard x-ray measurements) but this decrease in bone density does not fully explain the increase in fracture risk. On the contrary, patients with type 2 diabetes also experience an increase in fracture risk although they showcase a higher bone density. Therefore, bone density alone does not capture all of the fracture risk. The methods used for assessment of bone health and fracture risk such as standard x-ray measurements, Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) and measurement of markers of bone health have certain limitations.

This calls for the need of novel biomarkers such as microRNAs (miRNAs) to complement routine fracture risk assessment and bone health management in a clinical setting. miRNAs are small sequences in our genome that help in proper functioning of the body. They can be easily isolated from blood, making them promising biomarker candidates. When the levels of a miRNA are altered, it leads to disease. There is growing evidence for miRNAs to be important in the regulation of diabetes and bone health.

However, there is limited information on the role of miRNAs in bone health in people with diabetes. Hence, we performed a review using scientific literature databases in a systematic manner. We looked for studies that mentioned altered levels of miRNAs in people with diabetes (search part 1) and those with osteoporosis or previous fractures (search part 2) independently and finally looked for those miRNAs that overlapped between the two searches. We were able to identify 64 overlapping miRNAs that could potentially explain poor bone health in people with diabetes and we call this the miRNA signature panel.

The next step is to perform clinical research studies to measure the levels of the miRNA signature panel in people with diabetes and compare it to the levels in healthy volunteers. This will help us develop these miRNAs into potential biomarkers to better identify diabetic people with poor bone health.

Deutsch

Menschen mit Diabetes haben eine schlechte Knochengesundheit und ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche. Außerdem haben Patienten mit Typ-1-Diabetes eine niedrige Knochendichte (die durch Standard-Röntgenmessungen erfasst wird), aber dieser Rückgang der Knochendichte erklärt nicht vollständig das erhöhte Frakturrisiko. Im Gegenteil, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist das Frakturrisiko ebenfalls erhöht, obwohl sie eine höhere Knochendichte aufweisen. Daher erfasst die Knochendichte allein nicht das gesamte Frakturrisiko. Die für die Bewertung der Knochengesundheit und des Frakturrisikos verwendeten Methoden wie Standard-Röntgenmessungen, das Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) und die Messung von Markern für die Knochengesundheit weisen gewisse Einschränkungen auf.



Daher werden neuartige Biomarker wie mikroRNAs (miRNAs) benötigt, um die routinemäßige Bewertung des Frakturrisikos und das Management der Knochengesundheit im klinischen Umfeld zu ergänzen. miRNAs sind kleine Sequenzen in unserem Genom, die zum reibungslosen Funktionieren des Körpers beitragen. Sie können leicht aus Blut isoliert werden und sind daher vielversprechende Biomarker-Kandidaten. Wenn der Spiegel einer miRNA verändert ist, führt dies zu einer Krankheit. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass miRNAs bei der Regulierung von Diabetes und Knochengesundheit eine wichtige Rolle spielen.

Allerdings gibt es nur wenige Informationen über die Rolle von miRNAs bei der Knochengesundheit von Menschen mit Diabetes. Daher haben wir eine systematische Überprüfung wissenschaftlicher Literaturdatenbanken durchgeführt. Wir suchten unabhängig voneinander nach Studien, in denen veränderte miRNA-Spiegel bei Menschen mit Diabetes (Teil 1 der Suche) und bei Menschen mit Osteoporose oder früheren Knochenbrüchen (Teil 2 der Suche) erwähnt wurden, und suchten schließlich nach den miRNAs, die sich zwischen den beiden Suchen überschneiden. Wir konnten 64 sich überschneidende miRNAs identifizieren, die eine schlechte Knochengesundheit bei Menschen mit Diabetes erklären könnten, und nennen dies das miRNA-Signatur-Panel.

Der nächste Schritt ist die Durchführung klinischer Forschungsstudien, um die Werte des miRNA-Signatur-Panels bei Menschen mit Diabetes zu messen und sie mit den Werten gesunder Freiwilliger zu vergleichen. Dies wird uns helfen, diese miRNAs zu potenziellen Biomarkern weiterzuentwickeln, um Diabetiker mit schlechter Knochengesundheit besser identifizieren zu können.

Français

Les personnes atteintes de diabète ont une mauvaise santé osseuse et un risque accru de fractures. En outre, les patients atteints de diabète de type 1 ont une faible densité osseuse (mesurée par des radiographies standard), mais cette diminution de la densité osseuse n'explique pas entièrement l'augmentation du risque de fracture. Au contraire, les patients atteints de diabète de type 2 connaissent également une augmentation du risque de fracture bien qu'ils présentent une densité osseuse plus élevée. Par conséquent, la densité osseuse à elle seule ne rend pas compte de l'ensemble du risque de fracture. Les méthodes utilisées pour évaluer la santé osseuse et le risque de fracture, telles que les mesures radiographiques standard, l'outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX) et la mesure des marqueurs de la santé osseuse, présentent certaines limites.

Il est donc nécessaire de disposer de nouveaux biomarqueurs tels que les microARN (miARN) pour compléter l'évaluation de routine du risque de fracture et la gestion de la santé osseuse dans un contexte clinique. Les miARN sont de petites séquences de notre génome qui contribuent au bon fonctionnement de l'organisme. Ils peuvent être facilement isolés du sang, ce qui en fait des candidats biomarqueurs prometteurs. Lorsque les niveaux d'un miARN sont modifiés, cela entraîne une maladie. De plus en plus d'éléments indiquent que les miARN jouent un rôle important dans la régulation du diabète et de la santé des os.

Cependant, il existe peu d'informations sur le rôle des miARN dans la santé des os chez les personnes atteintes de diabète. Nous avons donc procédé à une analyse systématique des bases de données de la littérature scientifique. Nous avons recherché des études mentionnant des niveaux modifiés de miARN chez les personnes atteintes de diabète (partie 1 de la recherche) et chez celles souffrant d'ostéoporose ou ayant déjà subi des fractures (partie 2 de la recherche) de manière indépendante, puis nous avons recherché les miARN qui se chevauchent entre les deux recherches. Nous avons pu identifier 64 miARN qui se chevauchent et qui pourraient potentiellement expliquer la mauvaise santé des os chez les personnes atteintes de diabète ; c'est ce que nous appelons le panel de signatures miARN.

La prochaine étape consistera à réaliser des études de recherche clinique pour mesurer les niveaux du panel de signature des miARN chez les diabétiques et les comparer aux niveaux des volontaires sains. Cela nous aidera à faire de ces miARN des biomarqueurs potentiels pour mieux identifier les diabétiques ayant une mauvaise santé osseuse.



Ελληνικά

Τα άτομα με διαβήτη παρουσιάζουν κακή υγεία των οστών και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Επιπλέον, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 έχουν χαμηλή οστική πυκνότητα (που καταγράφεται από τις συνήθεις μετρήσεις με ακτίνες X), αλλά αυτή η μείωση της οστικής πυκνότητας δεν εξηγεί πλήρως την αύξηση του κινδύνου κατάγματος. Αντίθετα, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν επίσης αύξηση του κινδύνου κατάγματος παρόλο που παρουσιάζουν υψηλότερη οστική πυκνότητα. Επομένως, η οστική πυκνότητα από μόνη της δεν καταγράφει όλο τον κίνδυνο κατάγματος. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της οστικής υγείας και του κινδύνου κατάγματος, όπως οι τυπικές μετρήσεις με ακτίνες X, το εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος (FRAX) και η μέτρηση δεικτών οστικής υγείας, έχουν ορισμένους περιορισμούς.

Αυτό απαιτεί την ανάγκη νέων βιοδεικτών όπως τα microRNAs (miRNAs) για τη συμπλήρωση της συνήθους αξιολόγησης του κινδύνου κατάγματος και της διαχείρισης της οστικής υγείας σε κλινικό περιβάλλον. Τα miRNAs είναι μικρές αλληλουχίες στο γονιδίωμά μας που βοηθούν στη σωστή λειτουργία του οργανισμού. Μπορούν εύκολα να απομονωθούν από το αίμα, καθιστώντας τους υποσχόμενους υποψήφιους βιοδείκτες. Όταν τα επίπεδα ενός miRNA μεταβάλλονται, αυτό οδηγεί σε ασθένεια. Υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι τα miRNAs είναι σημαντικά στη ρύθμιση του διαβήτη και της υγείας των οστών.

Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τον ρόλο των miRNAs στην υγεία των οστών σε άτομα με διαβήτη. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήσαμε μια ανασκόπηση χρησιμοποιώντας βάσεις δεδομένων επιστημονικής βιβλιογραφίας με συστηματικό τρόπο. Αναζητήσαμε μελέτες που ανέφεραν τροποποιημένα επίπεδα miRNAs σε άτομα με διαβήτη (μέρος αναζήτησης 1) και σε άτομα με οστεοπόρωση ή προηγούμενα κατάγματα (μέρος αναζήτησης 2) ανεξάρτητα και τέλος αναζητήσαμε εκείνα τα miRNAs που συμπίπτουν μεταξύ των δύο αναζητήσεων. Καταφέραμε να εντοπίσουμε 64 αλληλεπικαλυπτόμενα miRNAs που θα μπορούσαν ενδεχομένως να εξηγήσουν την κακή υγεία των οστών σε άτομα με διαβήτη και το ονομάζουμε αυτό πάνελ υπογραφής miRNA.

Το επόμενο βήμα είναι η διεξαγωγή κλινικών ερευνητικών μελετών για τη μέτρηση των επιπέδων του πάνελ υπογραφής miRNA σε άτομα με διαβήτη και η σύγκρισή τους με τα επίπεδα σε υγιείς εθελοντές. Αυτό θα μας βοηθήσει να εξελίξουμε αυτά τα miRNA σε πιθανούς βιοδείκτες για τον καλύτερο εντοπισμό διαβητικών ατόμων με κακή υγεία των οστών.

Italiano

Le persone affette da diabete presentano una scarsa salute delle ossa e un maggior rischio di fratture. Inoltre, i pazienti con diabete di tipo 1 hanno una bassa densità ossea (rilevata da misurazioni radiografiche standard), ma questa diminuzione della densità ossea non spiega completamente l'aumento del rischio di fratture. Al contrario, anche i pazienti con diabete di tipo 2 registrano un aumento del rischio di fratture, sebbene presentino una densità ossea più elevata. Pertanto, la densità ossea da sola non cattura tutto il rischio di frattura. I metodi utilizzati per valutare la salute delle ossa e il rischio di frattura, come le misurazioni radiografiche standard, lo strumento di valutazione del rischio di frattura (FRAX) e la misurazione dei marcatori della salute delle ossa, presentano alcuni limiti.

Ciò richiede la necessità di nuovi biomarcatori, come i microRNA (miRNA), per integrare la valutazione di routine del rischio di frattura e la gestione della salute delle ossa in ambito clinico. I miRNA sono piccole sequenze nel nostro genoma che contribuiscono al corretto funzionamento dell'organismo. Possono essere facilmente isolati dal sangue, il che li rende promettenti candidati biomarcatori. Quando i livelli di un miRNA sono alterati, si verificano delle malattie. È sempre più evidente l'importanza dei miRNA nella regolazione del diabete e della salute delle ossa.

Tuttavia, le informazioni sul ruolo dei miRNA nella salute delle ossa nelle persone con diabete sono limitate. Per questo motivo, abbiamo effettuato una revisione utilizzando i database della letteratura scientifica in modo sistematico. Abbiamo cercato studi che menzionassero livelli alterati di miRNA nelle persone con diabete



(ricerca parte 1) e in quelle con osteoporosi o precedenti fratture (ricerca parte 2) in modo indipendente e infine abbiamo cercato i miRNA che si sovrapponevano tra le due ricerche. Siamo riusciti a identificare 64 miRNA sovrapposti che potrebbero potenzialmente spiegare la scarsa salute delle ossa nelle persone con diabete e abbiamo chiamato questo pannello di miRNA signature.

Il prossimo passo sarà quello di eseguire studi di ricerca clinica per misurare i livelli del pannello di miRNA nelle persone con diabete e confrontarli con quelli dei volontari sani. Questo ci aiuterà a sviluppare questi miRNA in potenziali biomarcatori per identificare meglio le persone diabetiche con scarsa salute ossea.

Español

Las personas con diabetes presentan una mala salud ósea y un mayor riesgo de fracturas. Además, los pacientes con diabetes de tipo 1 presentan una densidad ósea baja (captada mediante mediciones radiográficas estándar), pero esta disminución de la densidad ósea no explica totalmente el aumento del riesgo de fractura. Por el contrario, los pacientes con diabetes de tipo 2 también experimentan un aumento del riesgo de fractura aunque presenten una mayor densidad ósea. Por lo tanto, la densidad ósea por sí sola no capta todo el riesgo de fractura. Los métodos utilizados para evaluar la salud ósea y el riesgo de fractura, como las radiografías estándar, la Herramienta de Evaluación del Riesgo de Fractura (FRAX) y la medición de marcadores de salud ósea, tienen ciertas limitaciones.

Por ello, se necesitan nuevos biomarcadores, como los microARN (miARN), para complementar la evaluación rutinaria del riesgo de fractura y la gestión de la salud ósea en un entorno clínico. Los miARN son pequeñas secuencias de nuestro genoma que contribuyen al buen funcionamiento del organismo. Pueden aislarse fácilmente de la sangre, lo que los convierte en prometedores candidatos a biomarcadores. Cuando los niveles de un miARN se alteran, se produce una enfermedad. Cada vez hay más pruebas de la importancia de los miARN en la regulación de la diabetes y la salud ósea.

Sin embargo, la información sobre el papel de los miARN en la salud ósea de las personas con diabetes es limitada. Por ello, realizamos una revisión utilizando bases de datos de literatura científica de forma sistemática. Se buscaron estudios que mencionaran niveles alterados de miARNs en personas con diabetes (búsqueda parte 1) y en aquellas con osteoporosis o fracturas previas (búsqueda parte 2) de forma independiente y finalmente se buscaron aquellos miARNs que se solapaban entre las dos búsquedas. Pudimos identificar 64 miARN que se solapaban y que podrían explicar la mala salud ósea de las personas con diabetes.

El siguiente paso es realizar estudios de investigación clínica para medir los niveles del panel de miARN en personas con diabetes y compararlos con los niveles en voluntarios sanos. Esto nos ayudará a convertir estos miARN en biomarcadores potenciales para identificar mejor a los diabéticos con mala salud ósea.

हिन्दी •Hindi

मधुमेह वाले लोग हड्डियों के खराब स्वास्थ्य और फ्रैक्चर के बढ़ते जोखिम का अनुभव करते हैं। इसके अलावा, टाइप 1 मधुमेह वाले रोगियों में अस्थि घनत्व कम होता है (मानक एक्स-रे मापन द्वारा लिया गया) लेकिन अस्थि घनत्व में यह कमी फ्रैक्चर जोखिम में वृद्धि को पूरी तरह से स्पष्ट नहीं करती है। इसके विपरीत, टाइप 2 मधुमेह वाले रोगियों को भी अस्थिभंग जोखिम में वृद्धि का अनुभव होता है, हालांकि वे उच्च अस्थि घनत्व प्रदर्शित करते हैं। इसलिए, अस्थि घनत्व अकेले सभी फ्रैक्चर जोखिम पर कब्जा नहीं करता है। हड्डी के स्वास्थ्य और फ्रैक्चर जोखिम के आकलन के लिए उपयोग की जाने वाली विधियों जैसे कि मानक एक्स-रे माप, फ्रैक्चर जोखिम आकलन उपकरण (FRAX) और हड्डी के स्वास्थ्य के मार्करों की माप की कुछ सीमाएँ हैं।



यह नैदानिक सेटिंग में नियमित फ़ैक्चर जोखिम मूल्यांकन और हड्डी स्वास्थ्य प्रबंधन के पूरक के लिए माइक्रोआरएनए (एमआईआरएनए) जैसे उपन्यास बायोमार्कर की आवश्यकता के लिए कहता है। miRNAs हमारे जीनोम में छोटे क्रम हैं जो शरीर के समुचित कार्य में मदद करते हैं। उन्हें रक्त से आसानी से अलग किया जा सकता है, जिससे वे बायोमार्कर उम्मीदवार बन सकते हैं। जब एक miRNA के स्तर में परिवर्तन होता है, तो यह बीमारी का कारण बनता है। मधुमेह और हड्डी के स्वास्थ्य के नियमन में miRNAs के महत्वपूर्ण होने के प्रमाण बढ़ रहे हैं।

हालांकि, मधुमेह वाले लोगों में हड्डी के स्वास्थ्य में एमआईआरएनए की भूमिका पर सीमित जानकारी है। इसलिए, हमने व्यवस्थित तरीके से वैज्ञानिक साहित्य डेटाबेस का उपयोग करके समीक्षा की। हमने उन अध्ययनों की तलाश की जिनमें मधुमेह (खोज भाग 1) और ऑस्टियोपोरोसिस या पिछले फ़ैक्चर (खोज भाग 2) वाले लोगों में स्वतंत्र रूप से miRNAs के परिवर्तित स्तर का उल्लेख किया गया था और अंत में उन miRNAs की तलाश की जो दो खोजों के बीच ओवरलैप हो गए। हम 64 अतिव्यापी miRNAs की पहचान करने में सक्षम थे जो संभावित रूप से मधुमेह वाले लोगों में हड्डियों के खराब स्वास्थ्य की व्याख्या कर सकते थे और हम इसे miRNA हस्ताक्षर पैनल कहते हैं।

अगला कदम मधुमेह वाले लोगों में miRNA सिग्नेचर पैनल के स्तरों को मापने के लिए नैदानिक अनुसंधान अध्ययन करना है और इसकी तुलना स्वस्थ स्वयंसेवकों के स्तरों से करना है। इससे हमें इन miRNAs को संभावित बायोमार्कर के रूप में विकसित करने में मदद मिलेगी ताकि खराब हड्डियों के स्वास्थ्य वाले डायबिटिक लोगों की बेहतर पहचान की जा सके।

