

**Dra. Araceli Muñoz Garach.**

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital U. Virgen de las Nieves, Granada.
Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.Granada).
Centro de investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.
(CiberOBN) Instituto de Salud Carlos III.



Diabetes y hueso ¿qué relación existe?"

El aumento de la prevalencia de diabetes, en particular de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es alarmante. Generalmente se presta más atención a las complicaciones bien reconocidas asociadas a la diabetes, incluidas la retinopatía, la nefropatía, la neuropatía y la enfermedad cardiovascular.

En la actualidad se conocen cada vez más datos que relacionan la diabetes con la fragilidad ósea y se ha incorporado como otra complicación de la diabetes: la enfermedad ósea diabética.

La fisiopatología de los dos trastornos (diabetes y fragilidad ósea) y las complicaciones relacionadas es multifactorial y varios mecanismos pueden estar implicados.

La hiperglucemia por sí misma tiene un efecto tóxico sobre las células precursoras de osteoblastos, favoreciendo su transformación en células adiposas y causando de esta manera un desequilibrio del remodelado óseo.

Además, la hiperglucemia conlleva la producción de una serie de metabolitos denominados “productos finales de glicación avanzados” (AGEs, por sus siglas en inglés) que tienen un efecto deletéreo en el esqueleto. El acúmulo de estos AGEs altera tanto la estructura como la resistencia ósea. Por otro lado, se añade una situación de bajo remodelado que determina a su vez un mayor riesgo de fractura.

Con frecuencia se asocia a la diabetes, en particular a la DM2, la presencia de obesidad y resistencia a la insulina que también tienen un efecto negativo en el metabolismo óseo. Por último, la sarcopenia, entendida como la pérdida de masa, fuerza y funcionamiento de los músculos en los adultos mayores, es más prevalente con la edad y determina una peor función muscular y un mayor riesgo de caídas y consecuentemente de fracturas. La mayor pérdida de masa muscular junto con el aumento del tejido adiposo, lleva a la producción en mayor cuantía de unas moléculas denominadas adipoquinas que tienen efectos deletéreos sobre el hueso.

Desde el punto de vista del tejido óseo, también se producen una serie de moléculas que parecen tener diferentes efectos sobre el metabolismo de la glucosa. A destacar entre ellas la osteocalcina que se relaciona en algunos estudios con una mayor sensibilidad a la insulina, o en el lado opuesto, la osteoprotegerina, o el ligando de RANK (RANKL) que se ha relacionado con resistencia a la insulina y mayor riesgo de diabetes.

Entre los factores conocidos que influyen en un mayor riesgo de fractura en las per-

sonas con diabetes están la duración de la enfermedad y el grado de control glucémico. Existen otros mecanismos implicados a nivel sistémico que ejercen su influencia en la fragilidad ósea asociada con la diabetes como son la enfermedad renal crónica; muy frecuente en las personas con diabetes de más años de evolución, la disregulación en el eje calcio-vitamina D- hormona paratiroidea (PTH), debido a que un mal control glucémico supone una mayor pérdida de calcio por la orina, estimulando la secreción de PTH y con ello favoreciendo la resorción ósea.

Para valorar la resistencia ósea, medimos la densidad mineral ósea (DMO), para ello, la prueba de referencia es la densitometría ósea mediante la absorciometría dual de rayos X (DXA), pero esta técnica tiene sus limitaciones en la valoración de las personas con diabetes.

En la DM2 se ha observado una DMO aumentada con respecto a sujetos de la misma edad y sexo sin diabetes lo cual nos puede llevar a infra diagnosticar el riesgo de fractura, que se sabe esta aumentado, si solo valoramos los datos de la DXA. Este fenómeno paradójico de mayor masa ósea en los sujetos con DM2 parece estar relacionado, como ya hemos señalado previamente, con la alta prevalencia de obesidad y la relación conocida de mayor DMO en las personas con mayor índice de masa corporal.

En este contexto, la utilización de otras técnicas, como el *Trabecular Bone Score* (TBS), técnica de imagen que evalúa el estado de la microarquitectura del hueso trabecular, o la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) podrían ayudar a mejorar la estimación del riesgo de fractura ostoporótica en pacientes con diabetes. Aunque hay que tener en cuenta que estas técnicas pueden no estar disponibles en todos los centros.

Otra de las herramientas utilizadas con más frecuencia para estimar el riesgo de fractura a 10 años es la **escala FRAX**, que incluye como factores de riesgo la edad, el sexo, el peso y la talla, el antecedente personal de fractura o familiar de fractura de cadera, el consumo de corticoides, el hábito tabáquico y enólico entre otros datos pero que también tiende a infravalorar el riesgo de fractura en los pacientes con diabetes.



**PARA VALORAR
LA RESISTENCIA
ÓSEA, MEDIMOS
LA DENSIDAD
MINERAL ÓSEA (DMO),
PARA ELLO,
LA PRUEBA
DE REFERENCIA ES
LA DENSITOMETRÍA
ÓSEA MEDIANTE
LA ABSORCIOMETRÍA
DUAL DE
RAYOS X (DXA)**



» En definitiva, los estudios epidemiológicos nos indican un claro aumento del riesgo de fractura de cadera y, en menor medida, de fracturas vertebrales.

Pero no sólo la DM2 se relaciona con alteración del metabolismo óseo, la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se ha relacionado con una mayor prevalencia de fracturas. En la DM1 el riesgo aumentado de fractura se observa ya desde estadios iniciales de la enfermedad, lo que hace pensar que existen otros factores, más allá de la duración y el grado de control, que dan lugar al desarrollo de un hueso de peor calidad, y consecución de un menor pico de masa ósea y por tanto una mayor predisposición futura a sufrir una fractura.

En cuanto a la **valoración por DXA en la DM1, se ha descrito una menor DMO, comparado con otros sujetos de igual edad y sexo**. El descenso de DMO parece ocurrir en edades jóvenes y permanece estable en el seguimiento posterior, lo que sugiere que los cambios ocurren de

forma precoz en la evolución de la enfermedad. La menor DMO no es el único factor que determina el mayor riesgo de fractura de la DM1. Las **alteraciones de la microarquitectura** detectadas por HR-pQCT y resonancia magnética (RM) muestran defectos en el tejido óseo, tanto en el compartimento cortical como en el trabecular, con menor densidad y volumen trabecular.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes también tienen sus efectos sobre el hueso y deben ser tenidos en cuenta como un factor a considerar al seleccionar el tratamiento anti-diabético más apropiado.

En primer lugar, la metformina, el fármaco de uso más extendido en la DM2, no ha mostrado ningún efecto sobre la fragilidad ósea en humanos, si bien a nivel de estudios preclínicos parece favorecer la formación ósea mediada por los osteoblastos. En cuanto al riesgo de fractura, los resultados de los estudios clínicos son inconsistentes: algunos trabajos retros-

pectivos y metaanálisis hablaban a favor de una reducción del riesgo de fractura en los pacientes tratados con metformina que no han sido validados en otros estudios.

En segundo lugar, las sulfonilureas; aunque los trabajos preclínicos orientaban hacia un efecto positivo en la formación ósea, los estudios en humanos no han demostrado dicho efecto y en principio se consideran como fármacos de efecto “neutro” sobre la DMO o el riesgo de fractura, si bien es cierto que al ser más frecuentes las hipoglucemias en los pacientes que consumen este grupo farmacológico, se podrían relacionar con un mayor riesgo de fractura, en particular en sujetos más ancianos o frágiles, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de la prescripción.

Al igual que lo descrito con las sulfonilureas, el efecto de la insulina en cuanto al riesgo de fracturas va relacionado con la mayor tasa de hipoglucemias entre los pacientes que la usan. Pese al efecto anabo-»

LA VALORACIÓN POR DXA EN LA DM1, SE HA DESCRITO UNA MENOR DMO, COMPARADO CON OTROS SUJETOS DE IGUAL EDAD Y SEXO

» lizante de la insulina a nivel de trabajos experimentales, este efecto positivo no se ha trasladado a los estudios en humanos.

Los datos más consistentes son los relacionados con las glitazonas. Este grupo farmacológico tiene un efecto negativo sobre el hueso, reduciendo la DMO y aumentando la incidencia de fracturas, y este efecto se ha comprobado particularmente en mujeres postmenopáusicas. El efecto del tratamiento con análogos de GLP-1 es todavía poco conocido y los datos son preliminares. No obstante, estudios preclínicos sugieren un efecto favorable sobre el remodelado óseo con predominio de la formación.

En cuanto a los inhibidores de la DPP4 los metaanálisis más recientes muestran un efecto neutro sobre el metabolismo óseo, sin efecto sobre el riesgo de fractura.

La controversia en la actualidad la encontramos con el grupo terapéutico de los inhibidores de SLGT2, en los primeros trabajos realizados, en particular con la molécula canagliflocina, se asociaron con un mayor riesgo de fractura, que tras analizar de manera retrospectiva el resto de estudios incluyendo a todas las moléculas del grupo de forma más rigurosa, no se ha confirmado ese efecto negativo.

A pesar de la relación entre diabetes y fragilidad ósea /osteoporosis, no existen estudios específicos que hayan evaluado el efecto de los fármacos para la osteoporosis en DM1 o en DM2. En general, los análisis de diferentes estudios confirman una eficacia similar en DM2 para las diferentes terapias evaluadas. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis también parecen tener su efecto sobre el metabolismo de la glucosa.

Los antiresortivos más comúnmente utilizados, los bifosfonatos, no han reportado efectos negativos asociados a una mayor incidencia de diabetes.

Recientemente un trabajo publicado habla del posible efecto beneficioso del denosumab, otro fármaco del grupo de los antiresortivos, donde se podría ver un beneficio en cuanto a la glucemia en ayunas más baja.

No se ha demostrado efecto de los fármacos osteoformadores (teriparatide) sobre la glucemia.

Por último, señalar los trabajos que incluyen la suplementación con calcio y vitamina D donde se ha demostrado una reducción de los niveles de glucemia ba-

sal, así como menor insulinoresistencia, medida por índice HOMA-IR.

Como recomendación final, en pacientes jóvenes con diabetes y baja masa ósea, debe priorizarse la promoción de hábitos de vida saludables y la consecución de unas concentraciones adecuadas de vitamina D, superiores a 30 ng/ml. Ocasionalmente, para conseguirlo, será necesaria la suplementación con 25-OH vitamina D (calcifediol) o el colecalciferol.

Además, de forma general, se debe asegurar una correcta ingesta de calcio (800-1.000 mg/día) siendo mejor su absorción y tolerancia cuando la ingesta de calcio provenga de la dieta, iniciando los suplementos en caso de no alcanzar los requerimientos.

Para concluir, podemos decir que **el metabolismo óseo y glucémico están fuertemente relacionados. La valoración del riesgo de osteoporosis en la persona con diabetes debe iniciarse por una adecuada valoración en la historia clínica del riesgo de fractura, añadiendo pruebas de imagen para orientar el diagnóstico en algunos casos, y, en líneas generales, adaptar el tratamiento a las recomendaciones similares a la población sin diabetes. D**

BIBLIOGRAFÍA

1. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, Pepe J. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 24;11:122. doi: 10.3389/fendo.2020.00122.
2. Ferrari SL, Abrahamson B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al.; Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* 2018;29(12):2585-96.
3. Khosla S, Samakkarthai P, Monroe DG, Farr JN. Update on the pathogenesis and treatment of skeletal fragility in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Nov;17(11):685-697. doi: 10.1038/s41574-021-00555-5.
4. Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, Falchetti A, Gaudio A, Chiodini I, Gennari L. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *J Diabetes Res*. 2020 May 22;2020:7608964. doi: 10.1155/2020/7608964.
5. Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Jódar-Gimeno E, Varsavsky M, Luque-Fernández I, Cortés-Berdonces M, Muñoz-Torres M; en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recommendations on the effect of antidiabetic drugs in bone. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Mar;64 Suppl 1:1-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2016.11.001.
6. Reyes-García R, García-Martín A, Varsavsky M, Rozas-Moreno P, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I, Gómez Sáez JM, Vidal Casariego A, Romero Muñoz M, Guadalix Iglesias S, Fernández García D, Jódar Gimeno E, Muñoz Torres M; en representación del Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Actualización de las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la SEEN [Update of recommendations for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology]. *Endocrinol Nutr*. 2015 May;62(5):e47-56. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2015.01.011.