

Osteoporosis y tratamiento para la diabetes mellitus

Osteoporosis and treatment for diabetes mellitus

Daysi Antonia Navarro Despaigne¹

Alina Acosta Cedeño¹

¹Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

Osteoporosis y diabetes mellitus son entidades comunes en la población adulta mayor, sobre todo en la población adulta mayor de ambos sexos.^(1,2)

Hasta el presente se hace referencia a los mecanismos mediante los cuales la hiperglucemia induce el riesgo de fractura por fragilidad.

La hiperglucemia: 1) Induce producción de factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y del ligando del receptor del activador nuclear K β (RANKL) los que son activadores de la diferenciación y proliferación de osteoclastos, lo que significa mayor resorción ósea, 2) Suprime la expresión de marcadores como Runx 2, la osteocalcina y la osteopontina relacionadas con la diferenciación de osteoblastos, 3) Aumenta los receptores activados de proliferación perioxomas (PPAR γ), de la proteína transportadora de ácidos grasos en adipocitos (aP2), de la adiposina y la resistina, modifica la relación adipocito/osteoblasto con disminución en estos últimos y por último 4) disminuye las células progenitoras endoteliales, lo que afecta la neovascularización necesaria para la reparación del daño óseo

Otros factores a tener en cuenta son: a) el incremento de los productos avanzados de la glucosilación no enzimática (AGES) con su efecto sobre las fibras colágenas lo que afecta las estructuras y propiedades mecánicas del hueso y b) el sobrepeso, la tendencia a las caídas (hipoglucemias, cataratas, neuropatías) presentes en estos pacientes.^(3,4)

Un aspecto menos conocido es el impacto de los fármacos utilizados para el control de la hiperglicemia, es decir, de fármacos: i) insulinosensibilizadores (metformina), ii) secretagogos de insulina o incretinas (inhibidores de la dipeptil peptidasa 4 y los agonistas del péptido semejante al glucagón 1 (GLP1), iii) los inhibidores del transporte sodio/glucosa en el riñón, y iv) la insulina, sobre la calidad del hueso.

Insulina: El tratamiento con insulina tendría efecto protector ósea derivado de sus efectos directos (sobre la diferenciación de osteoblastos y la síntesis de la matriz ósea) e indirectos (aumento de la fuerza muscular), sin embargo, diversos investigadores han reportado mayor incidencia para fractura en pacientes con DM2 tratados con insulina fundamentalmente en aquellos que utilizan análogos. Algunos reportes hacen dependencia de un incremento del riesgo de caídas por hipoglucemias sobre todo en adultos mayores.⁽⁵⁾

Sulfonilurea: A pesar del tiempo de uso, son pocos los estudios donde evalúan su impacto o influencia sobre la masa ósea, al respecto se reporta el efecto beneficioso de la glimepirida sobre la proliferación y diferenciación de osteoblastos, sin embargo, los resultados del estudio ADOPT y Rochester indican que este fármaco no tiene efecto sobre la masa ósea ni el riesgo de fractura. *Vianna y otros* reportan que la glicazida de lenta liberación tampoco tiene efecto sobre el hueso.⁽⁶⁾

Metformina: demostró en cohorte Rochester que su uso disminuye el riesgo de fractura, aunque en el estudio ADOPT no se confirmó este hecho, por otra parte, se le señala a este fármaco que puede redosificar la pérdida ósea posterior al uso de las tiazolidindionas.^(7,8)

Tiazolidindionas: aumentan la pérdida del BMD, aumentan el riesgo de fractura de cadera en personas sin y con DM en ambos sexos y ambas preparaciones farmacológicas pioglitazona y rosiglitazona,⁽⁹⁾ en particular en las mujeres, y en pacientes con fracturas previas y en relación con el tiempo de consumo del fármaco; su uso se asocia con:

Incretinas: los agonistas del GLP (glucagón like peptides) 1 hasta el presente los ensayos clínicos muestran que el liraglutide no disminuye el riesgo de fractura a pesar de sus efectos beneficiosos sobre el remodelado óseo y el metabolismo del calcio, sin embargo, al exnatile se le reporta aumento del riesgo de fractura.^(9,10)

A los inhibidores de la DPP4, los reportes orientan a la conclusión que su uso no modifica el BMD ni el riesgo para fractura por fragilidad, aunque *Monami* y *otros* hacen referencia a una reducción del 40 % del riesgo de fractura.^(11,12,13)

Los inhibidores de cotransportador de sodio/glucosa en el riñón a pesar de sus potenciales efectos negativos sobre el hueso no se ha demostrado hasta el presente que su uso afecte el metabolismo mineral, es de destacar, que son los fármacos de más reciente incorporación por lo tanto los resultados están por identificarse sus beneficios/perjuicios a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Marin C, Luyten FP, van der Schueren B, Kerckhofs G, Vandamme K. The Impact of Type 2 Diabetes on Bone Fracture Healing. *Front Endocrinol.* 2018 Jan 9;6. Doi: 10.3389/fendo.2018.00006
2. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. *Diabetologia.* 2017;60:1163-9.
3. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: possible cellular and molecular mechanism. *World J Diabetes.* 201;2(3):41-8.
4. Lecka-Czernik Beata B. Safety of anti-diabetic therapies on bone. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2013;1;11(1):49-58.
5. Vianna AGD, Sanchez CP, Barreto FC Review article: effects of type 2 diabetes therapies on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:75. DOI 10.1186/s13098-017-0274-5
6. Vianna AGD, Silva de Lacerda C, Muniz Pechmann L, Garcia Polesel M, Cestari Marino E, Zeghbi Cochenski BV, *et al.* Vildagliptin has the same safety profile as a sulfonylurea on bone metabolism and bone mineral density in post-menopausal women with type 2 diabetes:

a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(1):35. DOI:10.1186/s13098-017-0232-2).

7. Sedlinsky C, Molinuevo MS, Cortizo AM, Tolosa MJ, Felice JI, Sbaraglini ML, Schurman L, McCarthy AD. Metformin prevents anti-osteogenic *in vivo* and *ex vivo* effects of rosiglitazone in rats. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:477-85.

8. McCarthy AD, Cortizo AM, Sedlinsky C. Metformin revisited: Does this regulator of AMP-activated protein kinase secondarily affect bone metabolism and prevent diabetic osteopathy? *World J Diabetes.* 2016;25;7(6):122-33.

9. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay S, *et al.* and on behalf of the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia.* 2012;55:2929-37.

10. Driessen JHM, Henry RMA, van Onzenoort HAW, Lalmohamed A, Burden AM, Prieto-Alhambra D, *et al.* Bone Fracture Risk is Not Associated with the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Population-Based Cohort Analysis. *Calcif Tissue Int.* 2015;97:104-12.

11. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2474-6.

12. Mannucci E, Dicembrini I. Drugs for type 2 diabetes: role in the regulation of bone metabolism. *Clinical Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(2):130-4

13. Bunn RC, Uppuganti S, Thompson KIL, Lumpkin CHK, Kalaitzoglou E, Fowlkes JL. The impact of SGLT2 Inhibitors, compared with Insulin, on Diabetic Bone Disease in a mouse model of Type 1. *Diabetes Bone.* 2017;94:141-51.