

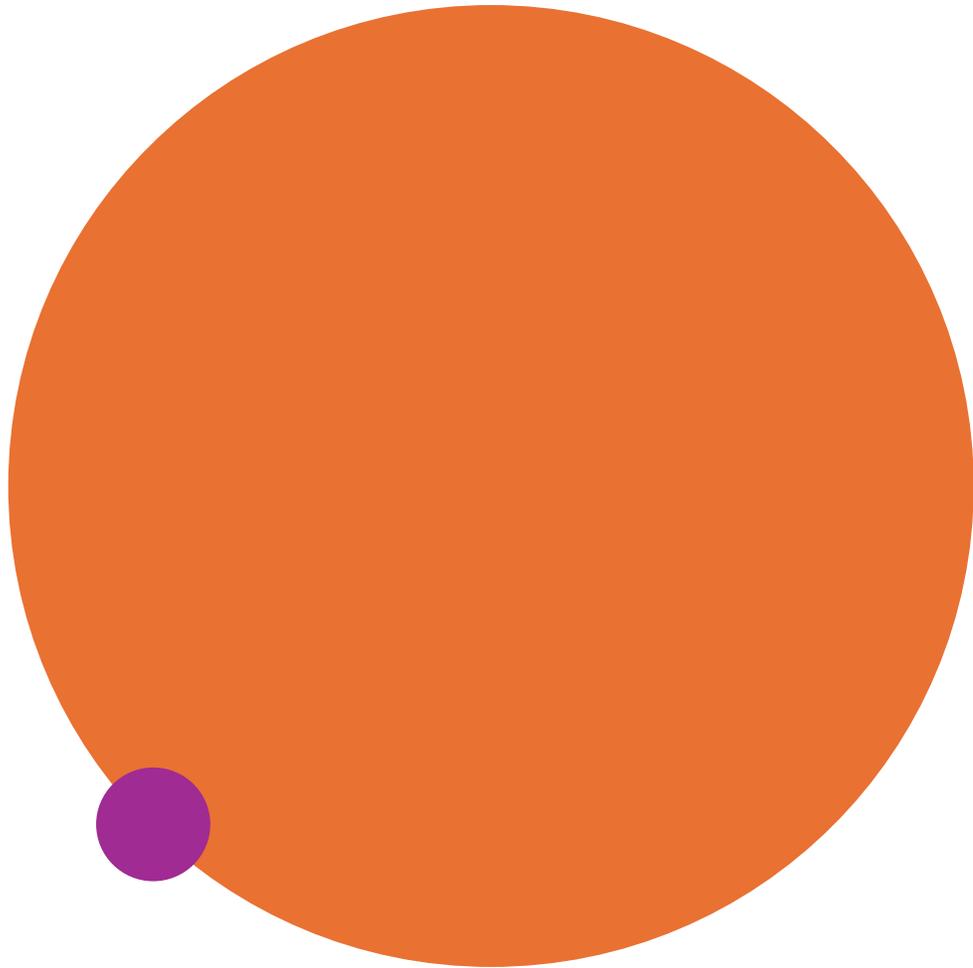
**XXXII CONGRESO CHILENO DE OSTEOLÓGIA Y
METABOLISMO MINERAL**

***Osteopatía diabética: de la
fisiopatología a su manejo
terapéutico***

Dra. Claudia Sedlinsky

Laboratorio de Osteopatías y Metabolismo Mineral, UNLP

Hospital Cesar Milstein



- No tengo conflictos de interés con el desarrollo de esta presentación



Fragilidad ósea en diabetes: datos epidemiológicos

Riesgo de fracturas

- En la DT1, el RR de fractura de cadera es de 6.3 a 6.7, para fracturas vertebrales es de 1.5 a 2.9 y para fracturas no vertebrales es de 3.3. Shah VN. Diabet Med 2015, 32:1134-1142
- En DT2 se demostró un riesgo elevado de cualquier fractura en comparación con quienes no tienen diabetes (RR 1.2), especialmente en la cadera (RR 1.3-2.1). Vestergaard P. Osteoporosis Int 2007, 18:427-444
- La DT2 se asoció con un mayor riesgo de fracturas vertebrales (OR 1.35, IC 95 % 1.27-1.44) y la presencia de fracturas vertebrales en individuos con DT2 aumentan el riesgo de fracturas no vertebrales independientemente de su masa ósea (HR 2.42 IC 95% 1.46-2.59), y de mortalidad (HR 2.05, 95% IC 1.73-2.43) Koromani F. Diabetes Care 2020 43:137-144
- Las fracturas de costillas, húmero y parte distal de la pierna/tobillo son más frecuentes en la DT2. Bonds DE. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91:3404-3410



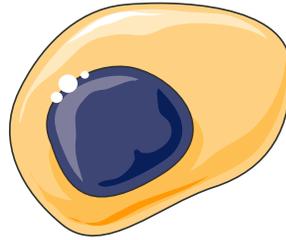
Características clínicas de la diabetes asociadas a fragilidad esquelética

Características clínicas de la diabetes asociadas a fragilidad esquelética

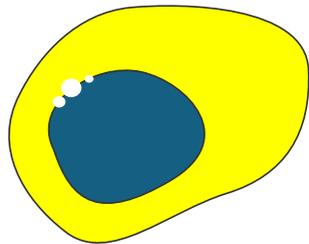
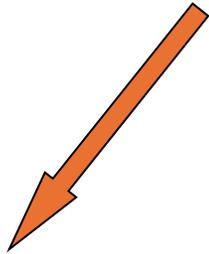


Fisiopatología de la fragilidad ósea en la diabetes

CPMO

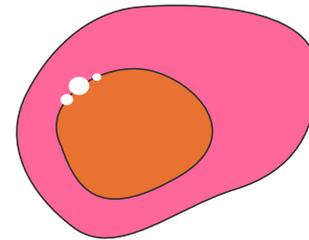
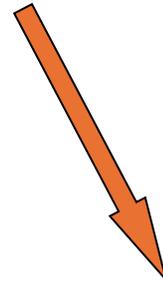


PPAR γ



Adipocito

Runx2



Osteoblasto



ELSEVIER

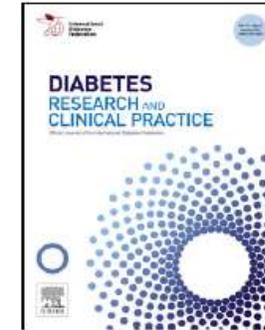
Contents available at Sciverse ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



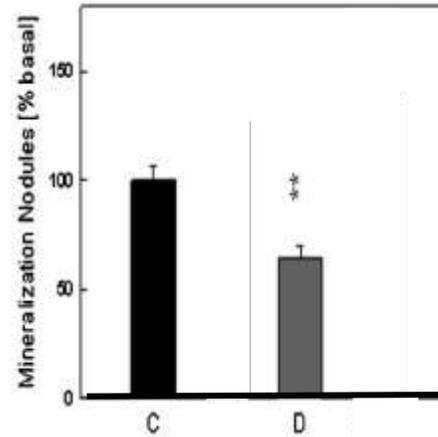
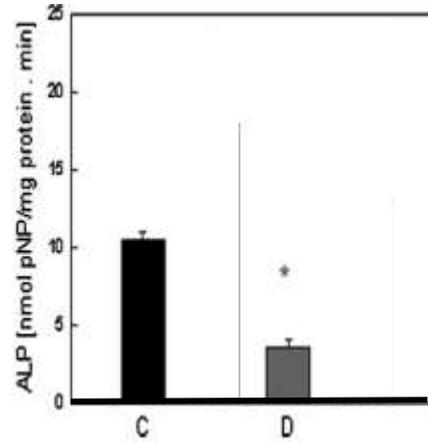
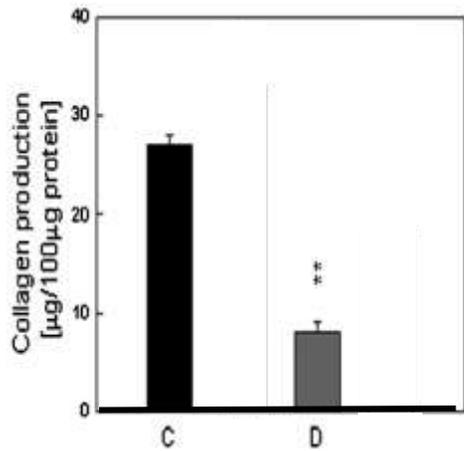
International
Diabetes
Federation



Insulin-deficient diabetes-induced bone microarchitecture alterations are associated with a decrease in the osteogenic potential of bone marrow progenitor cells: Preventive effects of metformin

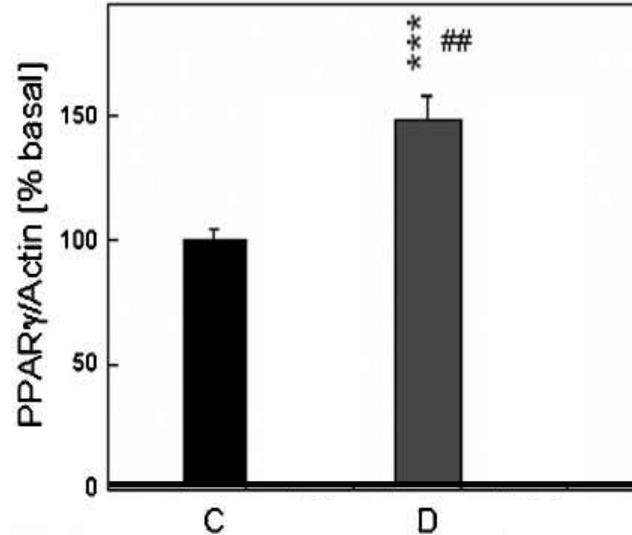
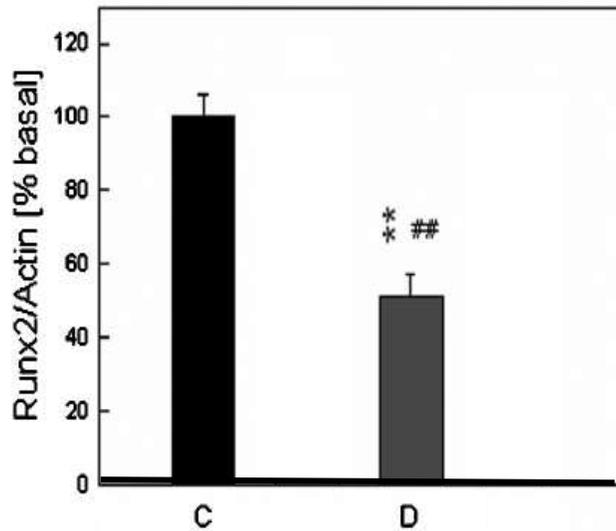


*María José Tolosa, Sara Rocío Chuguransky, Claudia Sedlinsky, León Schurman, Antonio Desmond McCarthy, María Silvina Molinuevo, Ana María Cortizo**



La diabetes impide la diferenciación de las CPMO hacia el fenotipo osteoblástico

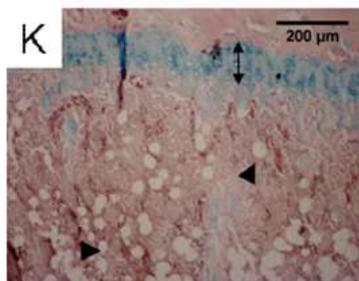
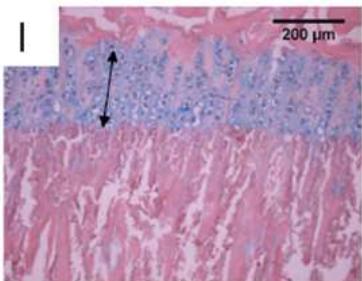
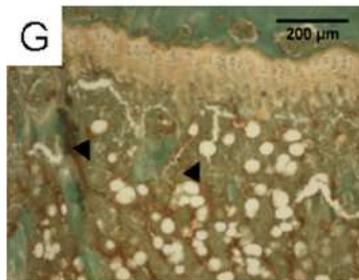
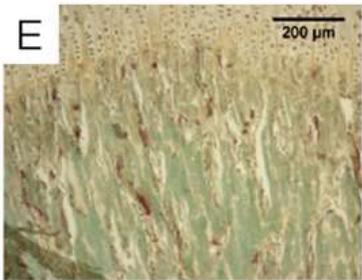
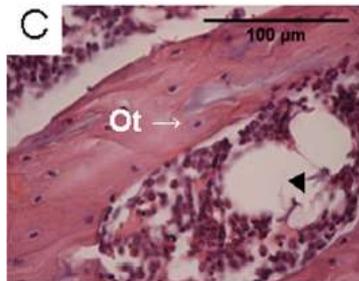
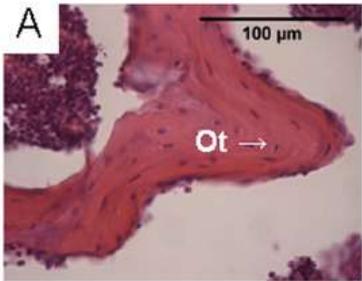
Tolosa MJ. Diab Res Clin Pract 2013, 101:117-186



La diabetes interfiere con la expresión de Runx2 y favorece la de PPAR γ en CPMO

Tolosa MJ. Diab Res Clin Pract 2013, 101:117-186

Análisis histomorfométrico de las secciones óseas de ambos grupos experimentales



Parámetro	Control	Diabetes
Area trabecular/Area tisular (%)	39±2	32±2*
Numero de osteocitos(#/mm ²)	1515±148	898±103**
Area TRAP (%)	6.1±0.7	2.2±20.5**
Altura del cartílago de crecimiento (mm)	210±3	103±5**

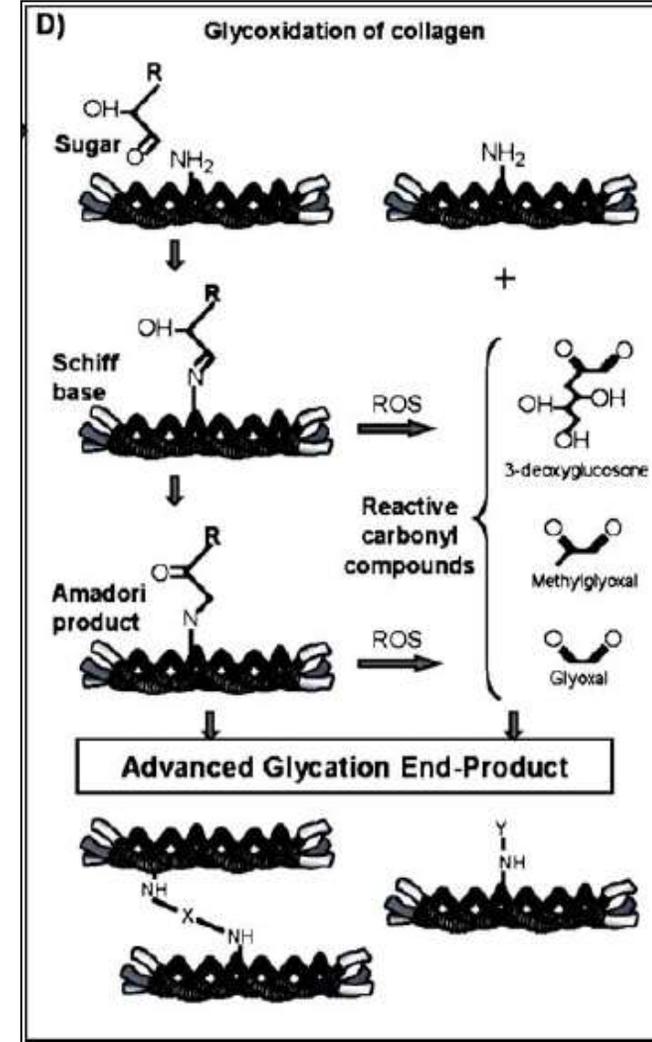
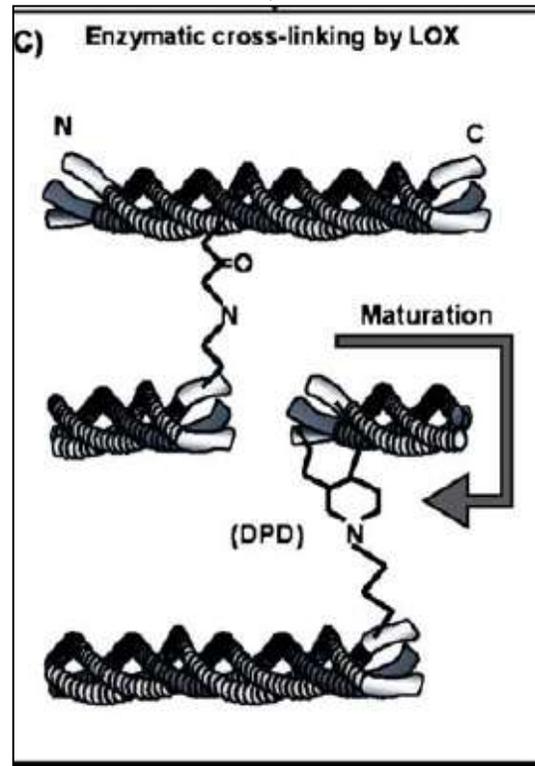
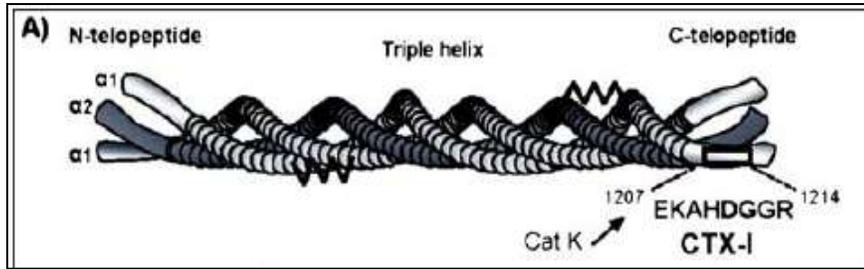
Tolosa MJ. Diab Res Clin Pract 2017 ;101:177





AGEs

Colágeno óseo



Los AGE pueden causar daño tisular óseo a través de dos grandes mecanismos:

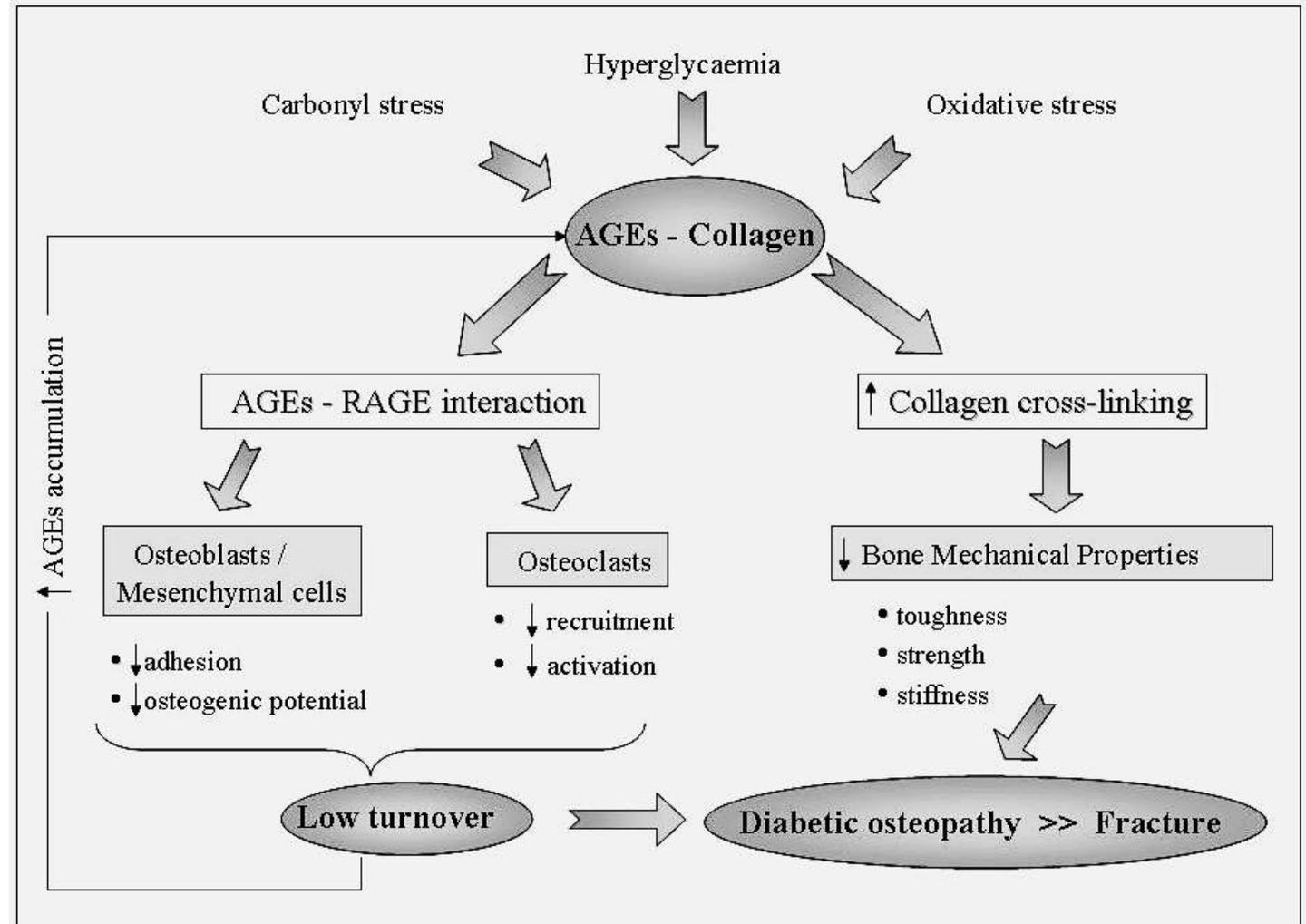
Formando uniones entrecruzadas que alteran la estructura y la función de proteínas y lípidos

Interactuando con receptores de superficie celular para AGE, dando lugar a eventos intracelulares que inducen estrés oxidativo e inflamación

- Apoptosis de osteocitos
- Inhibición de la señalización de wnt y de la expresión de Runx2 y disminución del potencial osteogénico
- Inhibición de la expresión de RANKL con osteoclastogénesis disminuida

AGEs y osteopatía diabética

McCarthy AD et al. J. Diabetes Metab. 4:276 (2013)



Senescencia celular

Senescencia celular

La senescencia celular es un proceso por el cual una célula deja de dividirse pero no muere.

Su característica es la detención irreversible del ciclo celular, la activación de vías antiapoptóticas y la expresión de un fenotipo de secretor asociado a la senescencia (SASP) que consiste en agentes capaces de generar daños celular

Generan en las células circundantes fenómenos inflamatorios, estrés oxidativo o muerte celular

Puede ser desencadenado por agentes estresantes que ocasionen daños del ADN, procesos fisiológicos como el envejecimiento o en contexto de patologías como la obesidad o la diabetes

Las consecuencias de la diabetes como la glucotoxicidad y lipotoxicidad pueden amplificar la acumulación de células senescentes en múltiples tejidos, lo que genera un círculo vicioso.

Herramientas diagnósticas



Densitometría ósea

Table 1. Adult studies of bone density in type 1 DM (1995–2004)

Study	Ref. No.	n (F/M)	Age, yr. (range or means ± SD)	Comparison	DM Duration, yr (means ± SD)	Method	Findings	CGC
Ingberg et al.	52	38 (20/18)	33–55	Age-matched controls	33	DEXA	No change in BMD	
Liu et al.	69	33 (33/0)	20–37	Age-matched controls	14.5 ± 5.7	DEXA (Hologic QDR 4500A)	↓ LS BMD, ↓ FN BMD; no change in APS BMD, W BMD, WB BMD	No
Lopez-Ibarra et al.	71	32 (10/22)	20–39	Z-score	At diagnosis	DEXA (Hologic QDR 1000)	↓ LS BMD, ↓ FN BMD, ~40% with osteopenia	No
Campos Pastor et al.	9	57 (30/27)	35.1 ± 10.5	Z-score	16.9 ± 8.1	DEXA (Hologic QDR 1000)	69% with ↓ LS, FN, or WT BMD at baseline. After 7 yr of intensive insulin treatment, 66% with ↓ BMD at 1 site	No
Kemink et al.	60	35 (14/21)	37.6 ± 9.9	Age-matched controls	8.5 ± 3.5	DEXA	↓ FN BMD, ↓ LS BMD, osteopenia in 67% of men, 57% of women	No
Rozadilla et al.	99	88 (43/45)	28.9 ± 8.8	Z-score	11.2 ± 6.4	DEXA (Hologic QDR 1000)	Small ↓ in LS BMD, no change in FN BMD	No
Tuominen et al.	127	56 (27/29)	52–72	Age-matched controls	~18 yr (all developed DM after age 30)	DEXA (Norland XR-26 Mark II)	↓ FN/trochanter BMD	NS
Christensen et al.	12	53 (53/0)	31 pre-MP 22 post-MP	T-score	15.3 ± 1.7 (pre-MP) 27.8 ± 3.6 (post-MP)	DEXA (Hologic QDR 2000), SPA	↓ BMD in post-MP women with type 1 DM; no difference in pre-MP	No
Hampson et al.	39	31 (31/0)	42.4 ± 8.9	Age-matched controls	20.2 ± 10.5	DEXA (Hologic QDR 1000)	↓ FN BMD vs. controls (<i>P</i> = 0.08)	No
Lunt et al.	73	99 (99/0)	42 (median)	Z-score	27 (median)	DEXA	No difference from normal	
Miazgowski et al.	81	54 (23/31)	36.9 ± 8 (F) 40.5 ± 8 (M)	Age-matched controls	~16 ± 8	DEXA (Lunar DPX-L)	LS BMD, ↓ WB BMD; ↑ incidence of osteopenia/osteoporosis	No
Kayath et al.	58	23 (NS)	21–53	Z-score	2–20	DEXA	↓ LS BMD, 11 of 23 points with osteopenia	No
Muñoz-Torres et al.	82	94 (49/45)	20–56	Z-score	12 ± 8	DEXA (Hologic QDR 1000)	↓ LS BMD, ↓ FN BMD, ↓ WT BMD; osteoporosis in ~19%	No
Krakauer et al.	63	46 (NS)	51.7 ± 11.3 to 55.9 ± 11.5	Z-score for BMD Reference data for bone biopsy	14.4 ± 10.2 to 15.8 ± 11.7	SPA, DEXA (Hologic QDR 1000), Transiliac bone Bx.	↓ Radial BMD, normal rate of further bone loss over time	No
Forst et al.	30	41 (21/20)	36 ± 15	Age-matched controls	19 ± 7	DPA	↓ FN BMD, ↓ distal lower limb BMD, no change in LS BMD	No

DM, diabetes mellitus; FN, femoral neck; LS, lateral spine; APS, anterior-posterior spine; W, wrist; WT, Ward's triangle; WB, whole body; BMD, bone mineral density; pre/post-MP, pre/post-menopausal; CGC, correlation with glycemic control; NS, not specified; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry; SPA, single-photon absorptiometry; DPA, dual-photon absorptiometry.

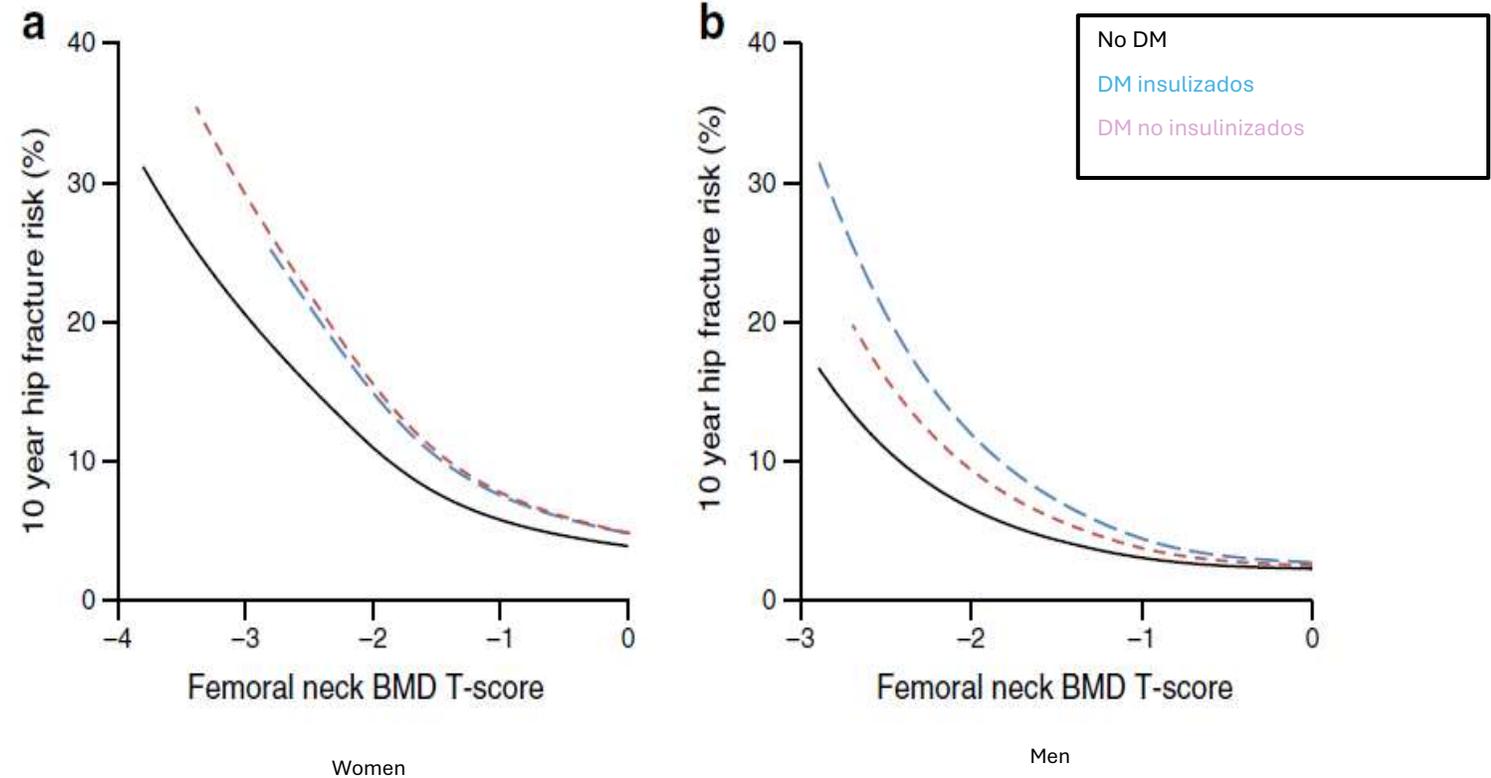
Table 3. Studies of bone density in type 2 DM (1995–2004)

Study	Ref. No.	n (DM) (F/M)	Age Range, yr	Comparison	DM Duration, yr	Methods	Findings	CGC
Strotmeyer et al.	117	566 (243/323)	70–79	Age-matched (HEALTHY ABC Study)	Variable, <5 to >20 yr	DEXA + spine QCT	↑ BMD of the hip, whole body and volumetric spine	No = BMD; Yes = bone vol.
Al-Maatouq et al.	3	104 (104/0)	Post-MP	Age-matched controls	NS	DEXA (Lunar)	↓ BMD in FN and LS	
Dennison et al.	14	65 (32/33)	59–71	Age-matched controls and IGT	Newly diagnosed	DEXA (Hologic QDR 4500)	↑ BMD in newly diagnosed women ($P < 0.001$) and men ($P < 0.05$)	NS
Kao et al.	57	153 (98/55)	54.8 ± 12.5 (F) 54.3 ± 13.3 (M)	Age-matched controls	Variable—newly diagnosed and previously diagnosed T2DM	DEXA (Hologic QDR 1500)	↑ BMD in women, no difference in men	No
Sert et al.	109	277 (176/101)	30–60	Age-matched controls	6.5 ± 5.3	DEXA (Hologic QDR 1500)	↑ BMD in FN in F/M, 51–60 yr ↓ BMD in LS in M, all ages	No
Sahin et al.	101	161 (161/0)	Post-MP	Age-matched controls	≥ 2 years	DEXA (Hologic QDR 4500)	↑ BMD in FN and LS	NS
Christensen and Svenden	12	32 (32/0)	11 pre-MP, 21 post-MP	T-score	3.0 ± 1.2 (pre-MP) 7.0 ± 1.7 (post-MP)	DEXA (Hologic QDR 2000), SPA	↑ BMD in post-MP	No
el Miedany et al.	19	60 (40/20)	F = all post-MP	Age-matched controls	NS	QCT of lumbar spine	↑ BMD in women, no difference in men	No
Isaia et al.	53	66 (66/0)	63.2 ± 7.4 all post-MP	Age-matched controls	≥ 2 yr	DEXA (Hologic QDR 1000)	↑ BMD in FN	NS
Tuominen et al.	127	68 (34/34)	52–72	Age-matched controls	NS all developed DM after age 30	DEXA	No change in BMD at FN, male or female	
Hampson et al.	39	21 (21/0)	42.5 ± 5.5	Age-matched controls	7.6 ± 5.0	DEXA (Hologic QDR 1000)	No change in BMD at any site; increased bone resorption markers	No
Sosa et al.	115	47 (47/0)	61.3 ± 7.0	Available healthy control data (n = 252)	NS	DEXA (Hologic QDR 1000) + QCT	Normal BMD by DEXA and QCT	NS
Kwon et al.	65	185 (185/0)	35–74	Age-matched controls	0 to >16	DEXA (Lunar)	Slight ↑ BMD	NS
Krakauer et al.	63	63 (NS)	51.7 ± 11.3 to 55.9 ± 11.5	Z-score for BMD Reference data for bone biopsy	14.4 ± 10.2 to 15.8 ± 11.7	SPA, DEXA (Hologic QDR 1000), Transiliac bone Bx	Radial BMD Z-scores improved over time, indicating slower than expected rate of bone loss	No
Risshaug et al.	95	36 (15/21)	49–69	Age-matched controls	3–15 yr	DEXA (Lunar) + ultrasound	↑ Total body BMD in men only	NS
van Daele et al.	130	578 (335/243)	≥ 55 yr	Age-matched nondiabetics	NS	DEXA (Lunar)	↑ BMD at FN and LS	NS

IGT, impaired glucose tolerance.

Relación entre riesgo de fractura de cadera y t-score de DMO en cuello femoral en mujeres y hombres con y sin DT2

Schwartz AV. Diabetologia 2017, 60:1170-1179

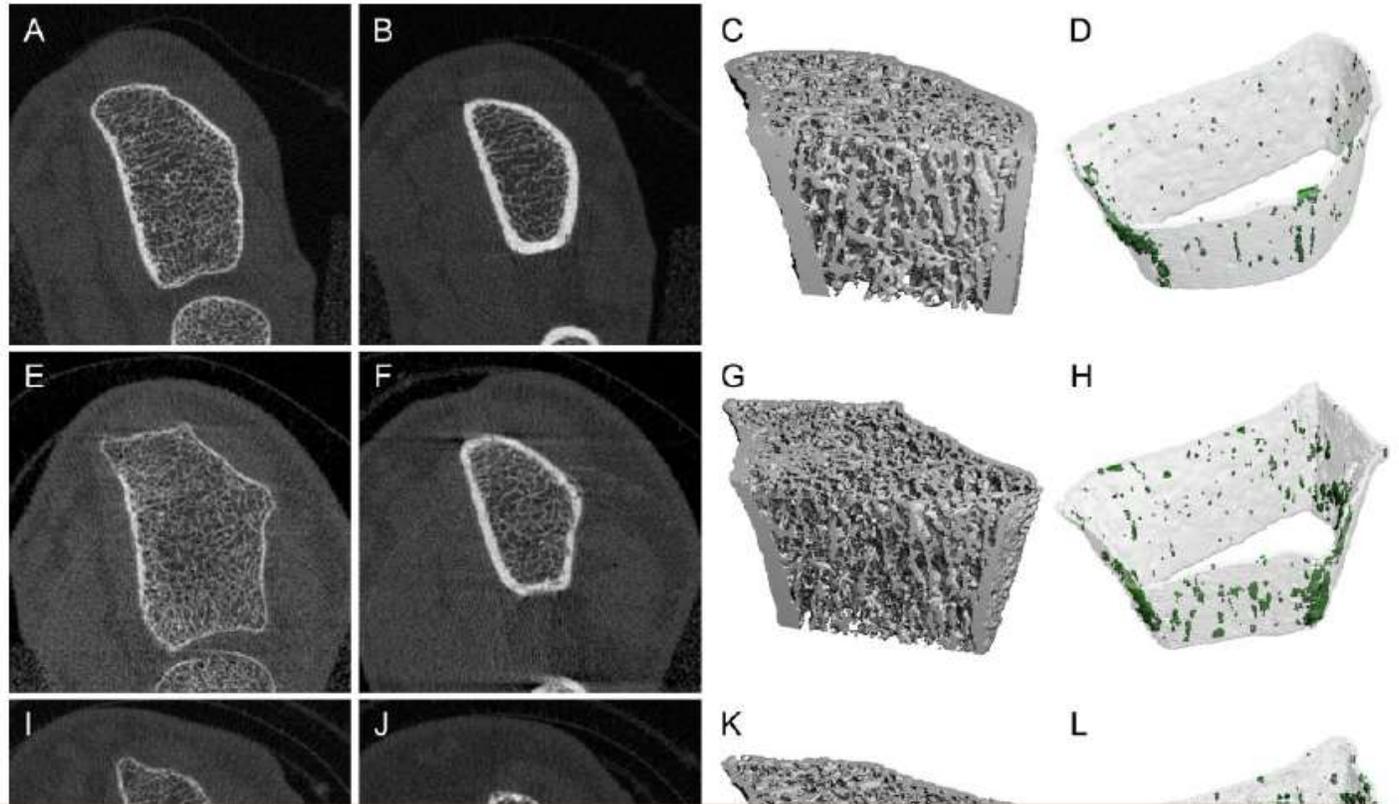


Para cada valor de t-score, las mujeres y hombres con DT2 presentaron un mayor riesgo de fractura que los no DT2

Evaluación de la microarquitectura ósea

HRpQCT en pacientes DT2

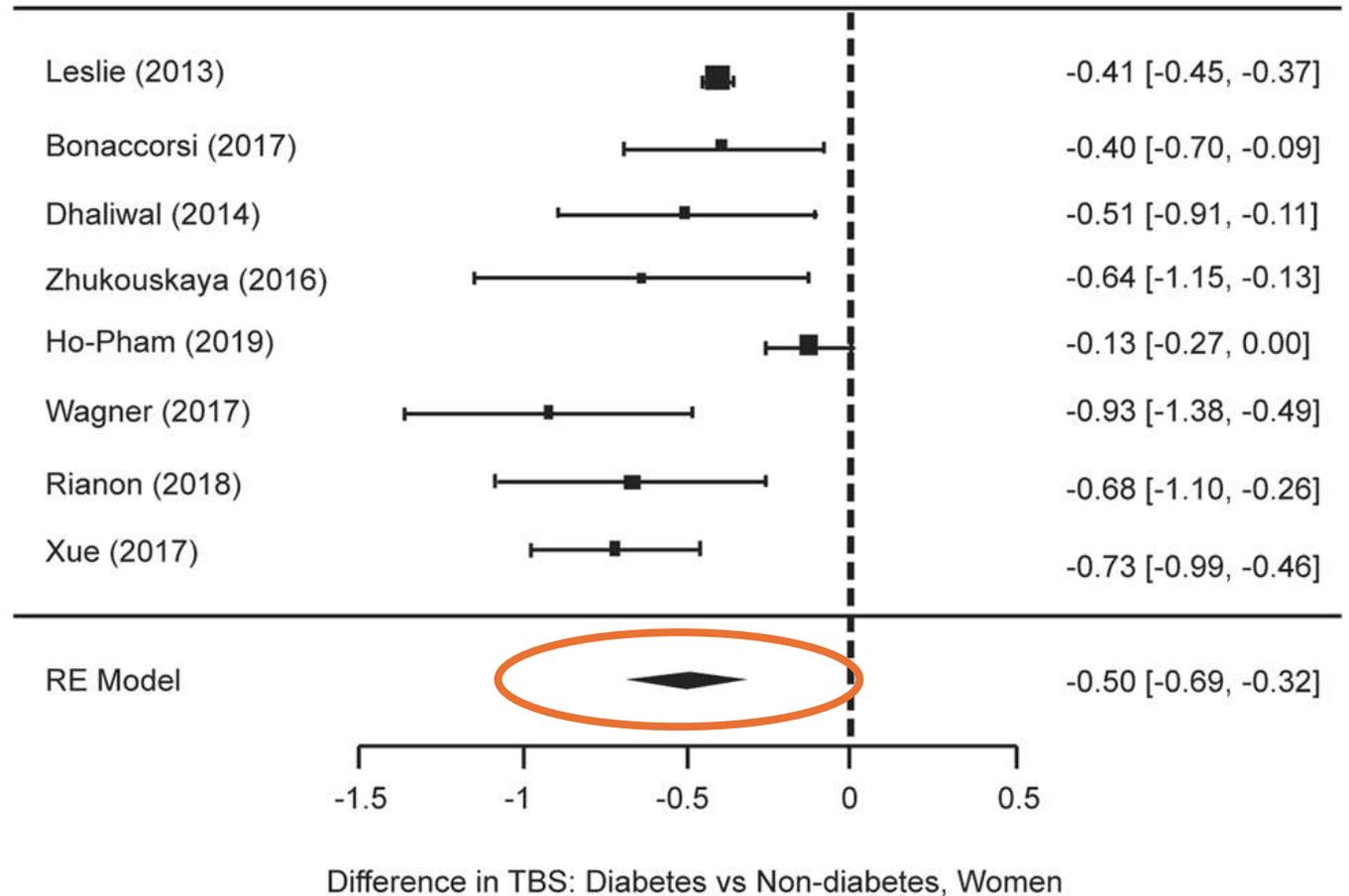
Burghardt AJ. J Clin Endocrinol
Metab 2010, 95:5045–5055



El aumento del riesgo de fractura en la DT2 podría estar asociada con una resistencia ósea deteriorada debido a la *redistribución ineficiente de la masa ósea*, caracterizada por un aumento de la porosidad cortical, compensada por un aumento en la densidad ósea trabecular

TBS en mujeres diabéticas vs no diabéticas: metanálisis

Ho-Pham LT. Osteop Int 2019
30:2079-2085



TBS es un parámetro de textura que evalúa las variaciones de escalas de gris de los píxeles en la imagen de DXA de la columna y está relacionado con la microarquitectura ósea y el riesgo de fractura, proporcionando información independiente de la DMO

Herramienta de cálculo de riesgo de
fractura a 10 años: **FRAX**

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **Chile** Name/ID: [About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
 Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
 Select BMD

BMI: 22.3
 The ten year probability of fracture (%)

without BMD	
Major osteoporotic	4.1
Hip Fracture	1.3



Weight Conversion

Pounds ➡ kg

Height Conversion

Inches ➡ cm

00130330

Individuals with fracture risk
 assessed since 1st June 2011

Las herramientas de evaluación de riesgos, como la herramienta FRAX, subestiman el riesgo de fracturas osteoporóticas importantes en la DT2

Un estudio basado en el registro de DMO de Manitoba propuso cuatro métodos para mejorar el rendimiento de FRAX para DT2:

- **Aplicar la entrada de la artritis reumatoidea**
- **Agregar el ajuste por TBS**
- **Reducir del dato de T-score del cuello femoral en 0,5 SD**
- **Aumentar la edad en 10 años**

Si bien se encontró que cada uno de los ajustes propuestos mejoraba el rendimiento, ninguno de estos fue óptimo y el riesgo de fractura permaneció subestimado en pacientes con DT2, particularmente en pacientes con enfermedad de larga duración.

Leslie WD. J Bone Miner Res 2018;33:1923-30

Chiodini I. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2021 31: 2210-2233

Recambio óseo

Marcadores de recambio

MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY

Diabetes mellitus, a state of low bone turnover – a systematic review and meta-analysis

Katrine Hygum^{1,*}, Jakob Starup-Linde^{1,2,*}, Torben Harsløf¹, Peter Vestergaard³ and Bente L Langdahl¹

¹Department of Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus C, Denmark,

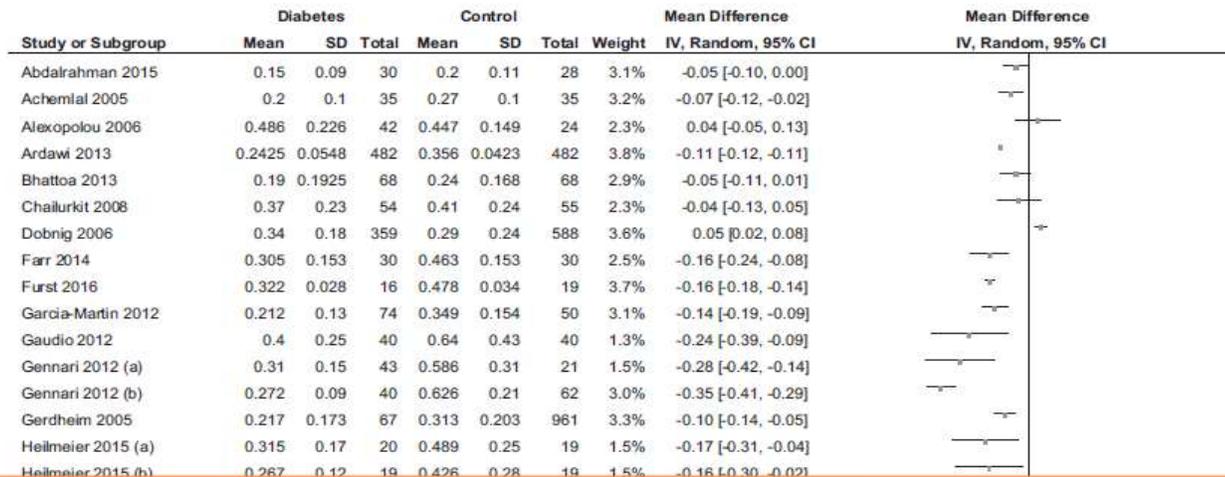
²Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital, Aarhus N, Denmark, and ³Department of Clinical Medicine and Endocrinology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

*(K Hygum and J Starup-Linde contributed equally to this work)

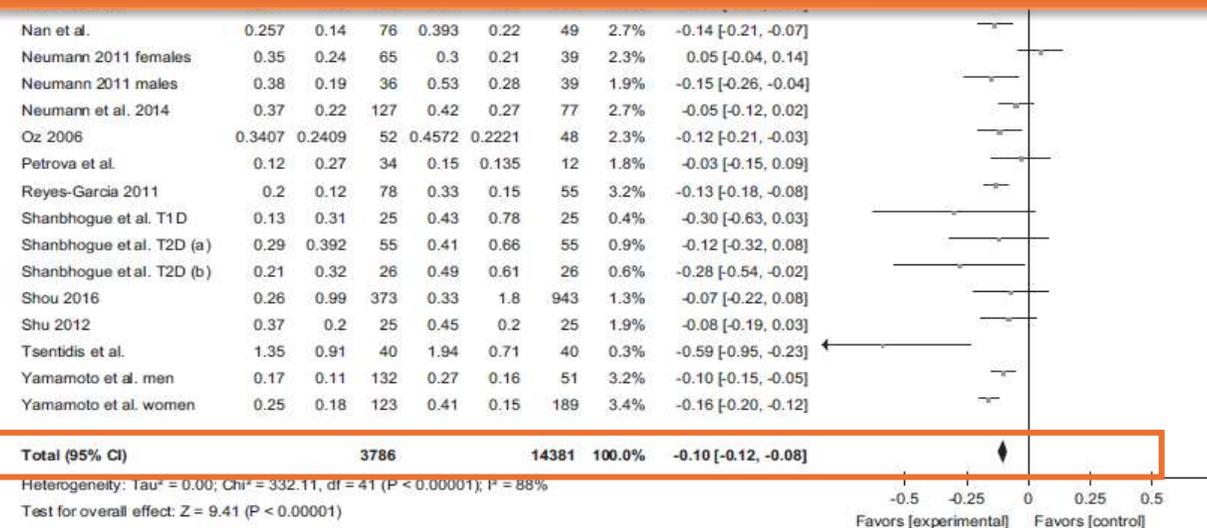
Correspondence
should be addressed
to K Hygum
Email
katrhygu@rm.dk

Análisis de los niveles de C-telopéptidos en pacientes con DM vs controles no DM

Hygum K. European Journal of Endocrinology (2017) 176, R137–R157



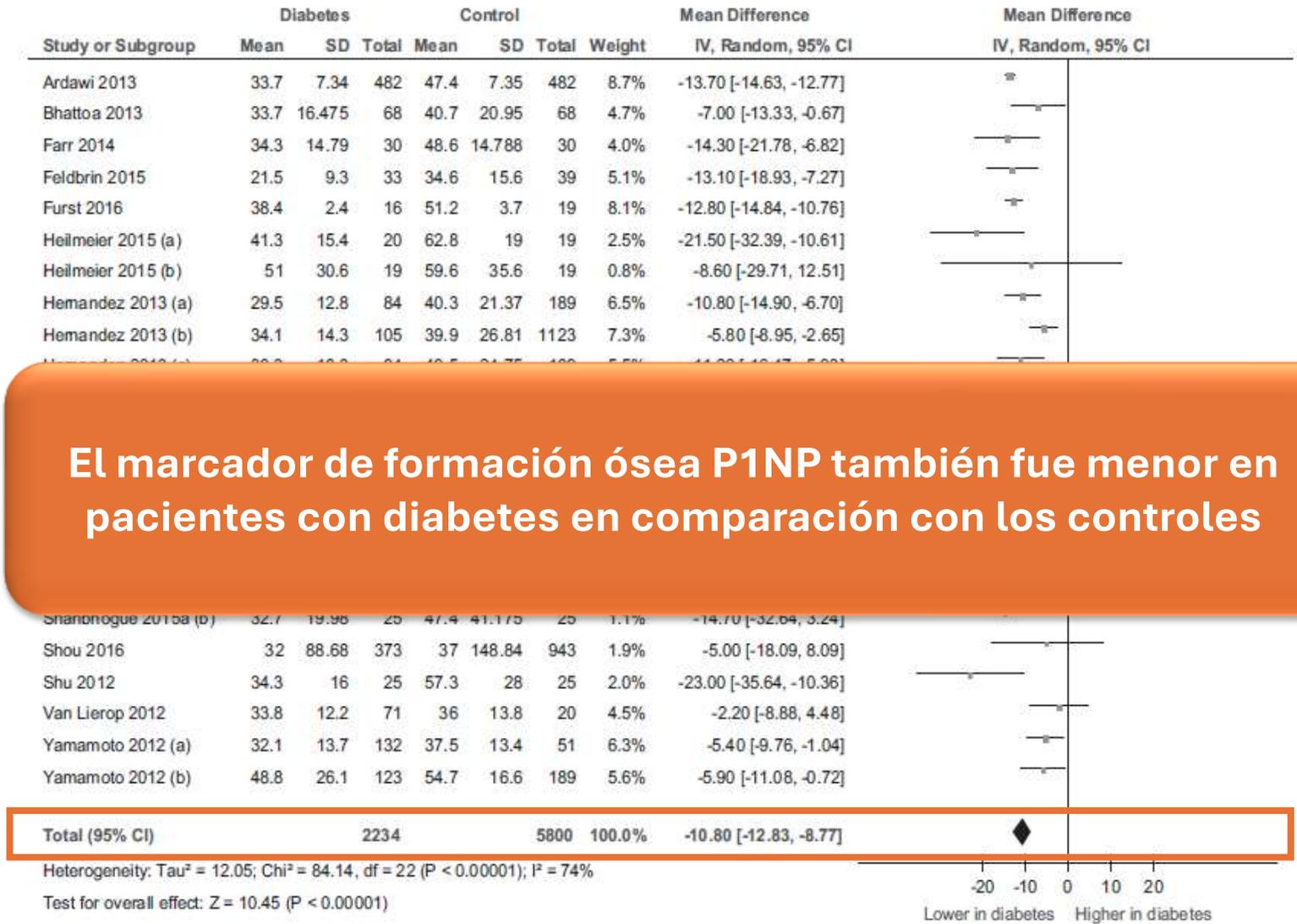
El marcador de reabsorción ósea CTX fue menor en pacientes con diabetes en comparación con los controles



-0.10 ng/mL (-0.12, -0.08)

Análisis de los niveles de propéptido amino terminal procolágeno (P1NP) en pacientes DM vs controles no DM

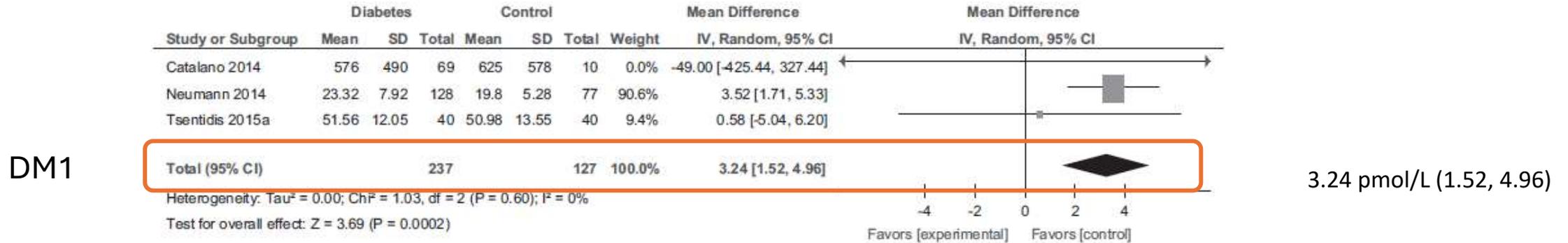
Hygum K. European Journal of Endocrinology (2017) 176, R137–R157



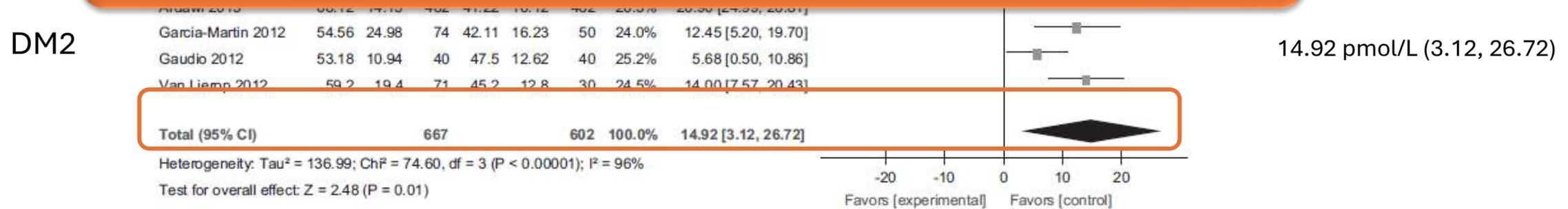
-10.80 ng/mL (-12.83, -8.77)

Análisis agrupado de los niveles de esclerostina en pacientes DT1 y DT2 vs controles no DM

Hygum K. European Journal of Endocrinology (2017) 176, R137–R157



La esclerostina, un inhibidor de la formación ósea, fue significativamente mayor en pacientes con T1D y T2D en comparación con los no diabéticos.



Manejo terapéutico

Estratificación del riesgo de fracturas para dirigir las intervenciones terapéuticas



Riesgo bajo

Riesgo moderado

Riesgo alto

Riesgo muy alto

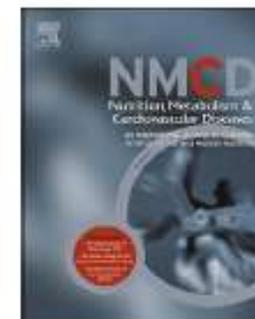


ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nmcd



Management of bone fragility in type 2 diabetes: Perspective from an interdisciplinary expert panel



Iacopo Chiodini ^{a,b,1}, Agostino Gaudio ^{c,1}, Andrea Palermo ^d, Nicola Napoli ^d,
Fabio Vescini ^e, Alberto Falchetti ^{a,f}, Daniela Merlotti ^{g,h}, Cristina Eller-Vainicher ⁱ,
Vincenzo Carnevale ^j, Alfredo Scillitani ^k, Giuseppe Pugliese ^l, Domenico Rendina ^m,
Antonio Salcuni ⁿ, Francesco Bertoldo ^o, Stefano Gonnelli ^g, Ranuccio Nuti ^g,
Vincenzo Toscano ^p, Vincenzo Triggiani ^q, Simone Cenci ^h, Luigi Gennari ^{g,*}

Estratificación del riesgo de fracturas en pacientes con diabetes tipo 2

Antecedente de fractura previa

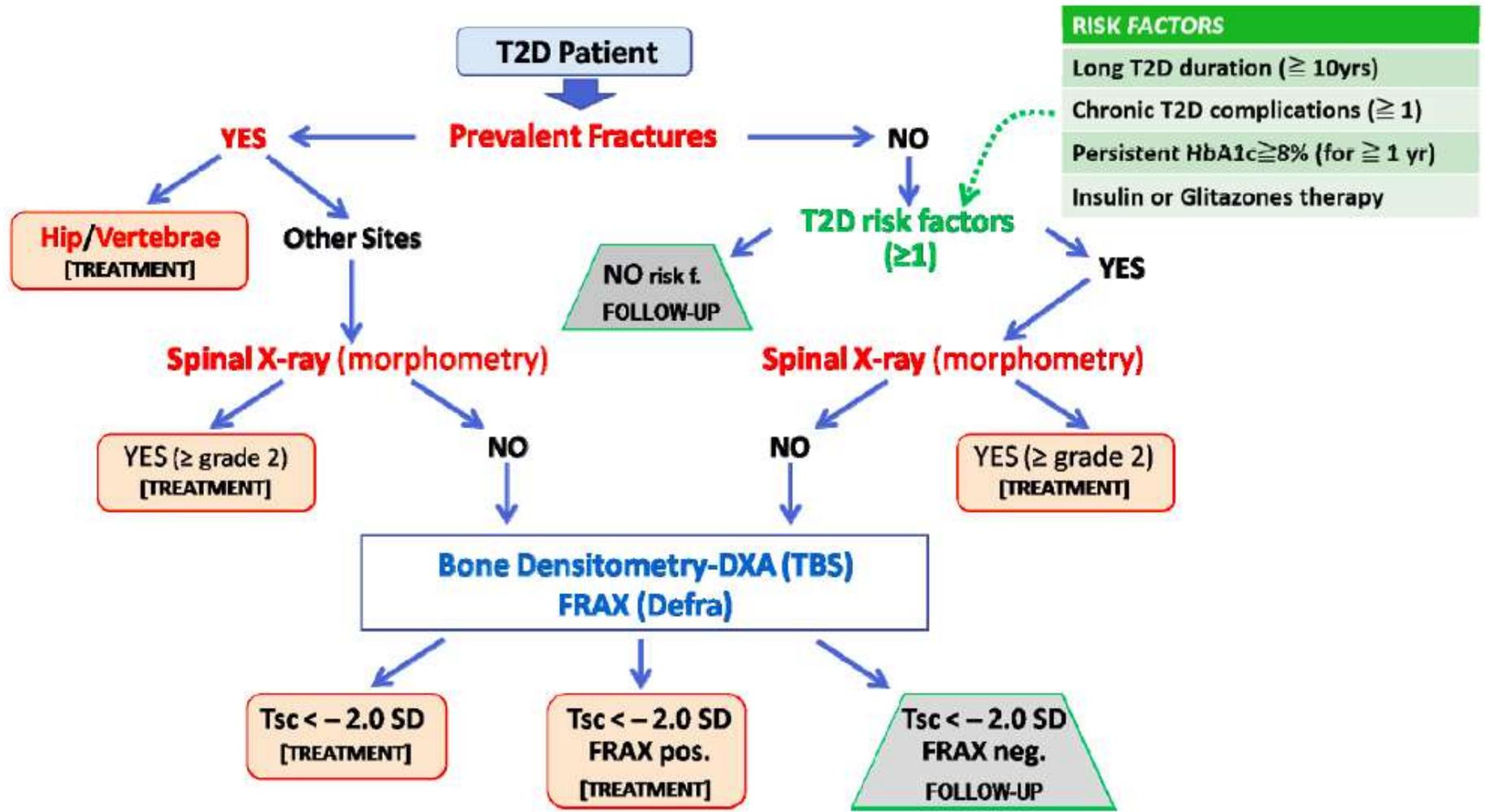
Densidad ósea t score -2

Factores de riesgo (FRAX) MOF $> 20\%$ HF $> 3\%$

- FRAX se calculará sin densidad mineral ósea y con la entrada de artritis reumatoide como factor de riesgo sustituto de diabetes.

Factores de riesgo de fractura de diabetes tipo 2:

- **duración de la diabetes > 10 años**
- **tratamiento con insulina y/o tiazolidindionas**
- **complicaciones crónicas de la diabetes**
- **niveles persistentes de HbA1c superiores al 8% durante al menos 1 año**



¿Son efectivos los antirresortivos para disminuir el riesgo de fractura en pacientes diabéticos?

La evidencia clínica más sólida con respecto a la eficacia de los antirresortivos en pacientes diabéticos es proporcionada por análisis post hoc de ensayos clínicos aleatorizados, comparando los resultados en pacientes diabéticos aleatorizados al tratamiento versus aquellos aleatorizados a placebo como un subgrupo de un estudio principal.

La proporción de diabéticos en estos ensayos es de aproximadamente 6% de los participantes del ensayo

Diabetes Mellitus and the Benefit of Antiresorptive Therapy on Fracture Risk

Richard Eastell,¹  Eric Vittinghoff,²  Li-Yung Lui,³ Susan K. Ewing,²  Ann V. Schwartz,² Douglas C. Bauer,^{2,4} Dennis M. Black,²  and Mary L. Bouxsein⁵ 

¹Department of Oncology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, UK

²Department of Epidemiology & Biostatistics, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

³Research Institute, California Pacific Medical Center, San Francisco, CA, USA

⁴Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

⁵Center for Advanced Orthopedic Studies, Beth Israel Deaconess Medical Center and Department of Orthopedic Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Se incluyeron 15 RCT con datos de 96368 individuos, 6.8% de ellos DT2 (n=6539)

Table 1. DM Status by Trial in SABRE Study

Trial	Drug class	Study drug	N in non-DM	N in T2D
FIT I Black 1996 ⁽⁹⁾	Bisphosphonate	Alendronate	1955	72
FIT II ⁽¹⁰⁾	Bisphosphonate	Alendronate	4286	146
BONE ⁽¹¹⁾	Bisphosphonate	Ibandronate	2831	98
IBAN IV ⁽¹²⁾	Bisphosphonate	Ibandronate (intravenous)	2835	25
HIP ⁽¹³⁾	Bisphosphonate	Risedronate	8816	515
VERT-MN ⁽¹⁴⁾	Bisphosphonate	Risedronate	791	23
VERT-NA ⁽¹⁵⁾	Bisphosphonate	Risedronate	1568	60
HORIZON PFT ⁽¹⁶⁾	Bisphosphonate	Zoledronic acid (intravenous)	7234	502
HORIZON RFT Lyles 2007 ⁽¹⁷⁾	Bisphosphonate	Zoledronic acid (intravenous)	2092	35
LOFT ⁽¹⁸⁾	Odanacatib	Odanacatib	14,302	1769
WHI-E ⁽¹⁹⁾	Hormone therapy	Hormone therapy	9682	1054
WHI-EP ⁽²⁰⁾	Hormone therapy	Hormone therapy	15,626	971
FREEDOM ⁽²¹⁾	Denosumab	Denosumab (subcutaneous)	7192	596
PEARL ⁽²²⁾	SERMs	Lasofixifene	8051	505
MORE ⁽²³⁾	SERMs	Raloxifene	2585	168

BONE = Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe; DM = diabetes mellitus; FIT = Fracture Intervention Trial; FREEDOM = Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months; HIP = Hip Intervention Program Study Group; HORIZON PFT = Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial; HORIZON RFT = Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial; LOFT = Long-term Odanacatib Fracture Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation; PEARL = Postmenopausal Evaluation and Risk-Reduction with Lasofixifene Study; SERM = selective estrogen receptor modulator; VERT-MN = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy, Multinational Trial; VERT-NA = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy, North American Trial; WHI-E = Women's Health Initiative, Estrogen Arm; WHI-EP = Women's Health Initiative, Estrogen-Progestin Arm.

JBMR 2022; 11:2121-2131

Analisis agrupado de de la eficacia antifractura de todos los tratamientos en individuos no diabéticos vs DT2

JBMR 2022; 11:2121-2131

Table 3. Pooled Analyses of Anti-Fracture Treatment Efficacy in Non-DM and T2D in 15 Trials of Anti-Resorptive Medications

Fracture type	Non-DM		T2D		Interaction HR or OR (95% CI)	Interaction p^a
	Treatment effect HR or OR (95% CI)	% with fracture (n/N)	Treatment effect HR or OR (95% CI)	% with fracture (n/N)		
Vertebral	0.52 (0.49–0.56)	7.3 (3947/54,193)	0.48 (0.36–0.63)	5.7 (215/3787)	0.91 (0.68–1.22)	0.53
Nonvertebral	0.82 (0.78–0.85)	9.6 (8647/89,846)	0.86 (0.74–1.00)	10.2 (666/6539)	1.05 (0.89–1.22)	0.58
All	0.72 (0.69–0.74)	13.9 (12,478/89,846)	0.74 (0.64–0.84)	13.5 (880/6539)	1.02 (0.89–1.17)	0.80
Hip	0.68 (0.61–0.77)	1.3 (1202/89,846)	0.82 (0.57–1.16)	1.9 (125/6539)	1.20 (0.83–1.74)	0.33

All results are adjusted for trial.

^aTwo-way interaction: Treatment * Diabetes status.

Analisis de la eficacia antifractura de los BPs en no diabéticos vs DT2

JBMR 2022; 11:2121-2131

Table 4. Pooled Analyses of Anti-Fracture Treatment Efficacy in non-DM and T2D in Nine Bisphosphonate Trials

Fracture type	Non-DM		T2D		Interaction HR or OR (95% CI)	Interaction p^a
	Treatment effect HR or OR (95% CI)	% with fracture (n/N)	Treatment effect HR or OR (95% CI)	% with fracture (n/N)		
Vertebral	0.56 (0.51–0.61)	8.4 (2089/24,910)	0.38 (0.23–0.64)	7.0 (74/1060)	0.73 (0.44–1.20)	0.21
Nonvertebral	0.88 (0.82–0.94)	9.6 (3094/32,408)	0.77 (0.56–1.06)	10.3 (152/1476)	0.90 (0.65–1.24)	0.51
All	0.74 (0.70–0.79)	15.4 (4982/32,408)	0.64 (0.49–0.83)	14.7 (217/1476)	0.87 (0.67–1.15)	0.32
Hip	0.69 (0.58–0.83)	1.6 (517/32,408)	1.13 (0.58–2.20)	2.5 (37/1476)	1.69 (0.85–3.35)	0.14

All results are adjusted for trial.

^a2-way interaction: Treatment * Diabetes status.

Cambios en DMO y MRO en no diabéticos vs DT2

JBMR 2022; 11:2121-2131

Table 5. Comparison of Effect of Treatment on Changes in BMD and BTM in Non-DM and T2D in 13 Trials

Parameter	Non-DM		T2D		Interaction p^a
	<i>N</i>	Mean (95% CI)	<i>N</i>	Mean (95% CI)	
% Difference in BMD change (active – placebo) at 24 months					
Total hip	43,258	3.85 (3.77–3.93)	3001	3.86 (3.54–4.18)	0.95
Femoral neck	45,966	3.45 (3.35–3.54)	3124	3.38 (2.98–3.78)	0.67
Lumbar spine	33,274	4.61 (4.51–4.72)	2266	4.37 (3.94–4.79)	0.21
% Difference in BTM change at 3 to 12 months (active – placebo)					
CTX	8056	–52.3 (–53.6, –51.0)	367	–53.2 (–59.5, –45.9)	0.69
P1NP	9642	–46.2 (–47.2, –45.1)	447	–40.6 (–45.8, –34.9)	0.06
NTX/Cr	4946	–41.8 (–43.6, –39.9)	246	–40.8 (–48.1, –32.5)	0.86

All results are adjusted for trial.

BMD = bone mineral density; BTM = bone turnover marker; CTX = serum C-terminal cross-linking telopeptide; NTX/Cr = urinary *N*-telopeptide of type I collagen/creatinine; P1NP = serum procollagen type I N-propeptide.

^aTwo-way interaction: Treatment * Diabetes status.

La eficacia antifractura de las terapias antirresortivas, consideradas como un grupo, fue similar en personas con y sin DT2

Los cambios en la densidad mineral ósea de columna, cadera total y cuello femoral y en los marcadores de recambio óseo fueron similares en ambos grupos

Riesgo de fracturas en pacientes con DM versus no DM expuestos a bifosfonatos y raloxifeno.

Estudio danés de cohorte nacional retrospectivo que compara a todos los usuarios de medicamentos antirresortivos para osteoporosis, diabéticos y no diabéticos (n: 103562), con controles de la población general (n: 310683) para evaluar si había diferencias en la eficacia antifractura por el bajo recambio óseo de la DM

BPs

Fracture type	No diabetes	Diabetes	P
Hip	1.85 (1.68– 2.04)	1.97 (1.31–2.95)	0.77
Spine	4.17 (3.44–5.06)	4.51 (2.03–10.0)	0.85

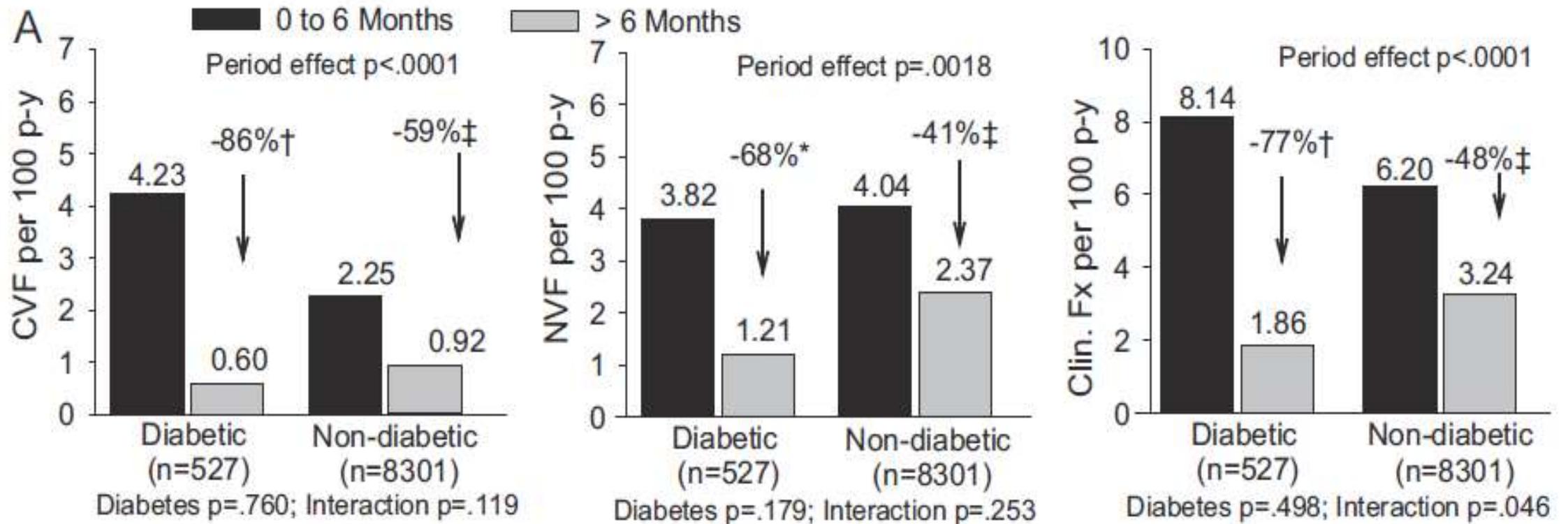
El estado de bajo recambio óseo de la diabetes no parece ser un obstáculo para el efecto de estos fármacos contra la osteoporosis.

Los pacientes diabéticos deben recibir tratamiento para la osteoporosis de la misma manera que los no diabéticos

RLX

Fracture type	No diabetes	Diabetes	P
Hip	2.19 (1.58–3.02)	2.27 (0.59–8.70)	0.96
Forearm	1.52 (1.17–1.98)	1.05 (0.22–5.10)	0.65

Efectividad de teriparatida en la vida real en la reducción de fracturas en pacientes con osteoporosis y comorbilidades: análisis integrado de 4 estudios observacionales prospectivos.



Intervención de estilo de vida:

Pérdida moderada de peso en DT2, la ingesta adecuada de calcio y vitamina D y una ingesta limitada de alcohol y sodio.

Ejercicio aeróbico, al menos 150 minutos por semana, asociada con ejercicios con sobrecarga

Dejar de fumar

Prevención de caídas: prevención de episodios de hipoglucemia, hipotensión, discapacidad visual y fomentar la evaluación neurológica.

Conclusiones

La diabetes de larga data o mal controlada se asocia a un mayor riesgo de fractura, **por lo tanto la mejor prevención de fracturas es el buen control metabólico**

Se encuentran comprometidas la osteoblastogénesis y la osteoclastogénesis y la estructura de la matriz ósea por efecto de la presencia de colágeno-AGE

La DT1 se asocia a baja masa ósea, la DT2 puede asociarse a masa ósea normal o aún aumentada, ambas presentan un bajo recambio y los estudios que evalúan microarquitectura ósea mostraron un aumento de la porosidad cortical y un TBS deteriorado

Está indicado el tratamiento osteoactivo de la prevención de fracturas en todo paciente diabético con fractura previa, una DMO con t score <-2 o la presencia factores de riesgo de fractura

En análisis post-hoc, los tratamientos antirresortivos mostraron no ser inferiores en la prevención de fracturas y un metanálisis de 4 estudios de vida real con teriparatida mostró ser efectiva para la prevención de fracturas en individuos diabéticos.



**Muchas gracias
por su atención**

claudia.sedlinsky@gmail.com

Denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y diabetes: análisis de subgrupos de FREEDOM y extensión FREEDOM

Ferrari S Bone 134 (2020) 115268

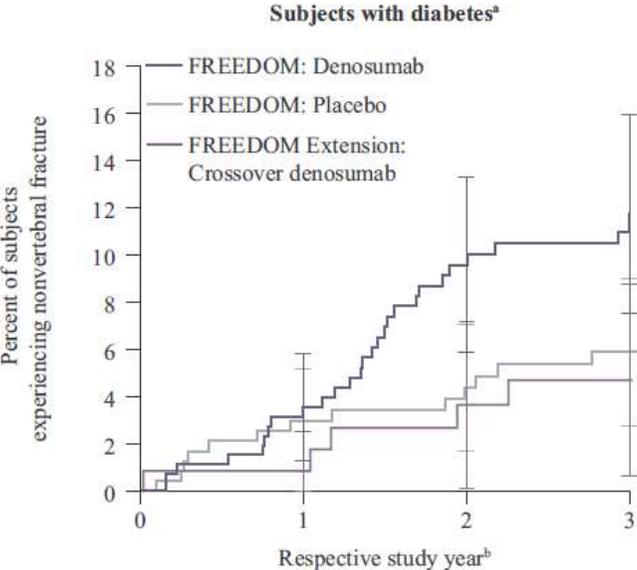
Table 3
Cumulative incidence of fracture at year 3 in subjects with diabetes^a in the FREEDOM study.

	Fracture type					
	New vertebral		Nonvertebral		Hip	
	Placebo N = 226	Denosumab N = 245	Placebo N = 242	Denosumab N = 266	Placebo N = 242	Denosumab N = 266
Incidence, n (%)	18 (8.0)	4 (1.6)	13 (5.9) ^b	27 (11.7) ^b	4 (1.7) ^b	1 (0.4) ^b
Risk or hazard ratio (95% CI)	0.20 (0.07–0.61) ^c		1.94 (1.00–3.77) ^d		0.23 (0.03–2.02) ^d	
p value	0.001		0.046		0.145	

Abbreviation: CI, confidence interval.

^a Subjects with diabetes were defined based on use of antidiabetic medication and/or fasting glucose levels ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) at baseline.
^b Fracture incidence for nonvertebral and hip fracture are Kaplan-Meier estimates.
^c Risk ratio adjusted using the Mantel-Haenszel method for age stratification variable.
^d Hazard ratio calculated based on the Cox proportional hazards model and stratified by age.

A.



FREEDOM: Denosumab	266	255	236	216	201	194	186
FREEDOM: Placebo	242	229	218	208	202	184	176
FREEDOM Extension: Crossover denosumab	116	112	109	106	99	90	86

Características basales

JBMR 2022; 11:2121-2131

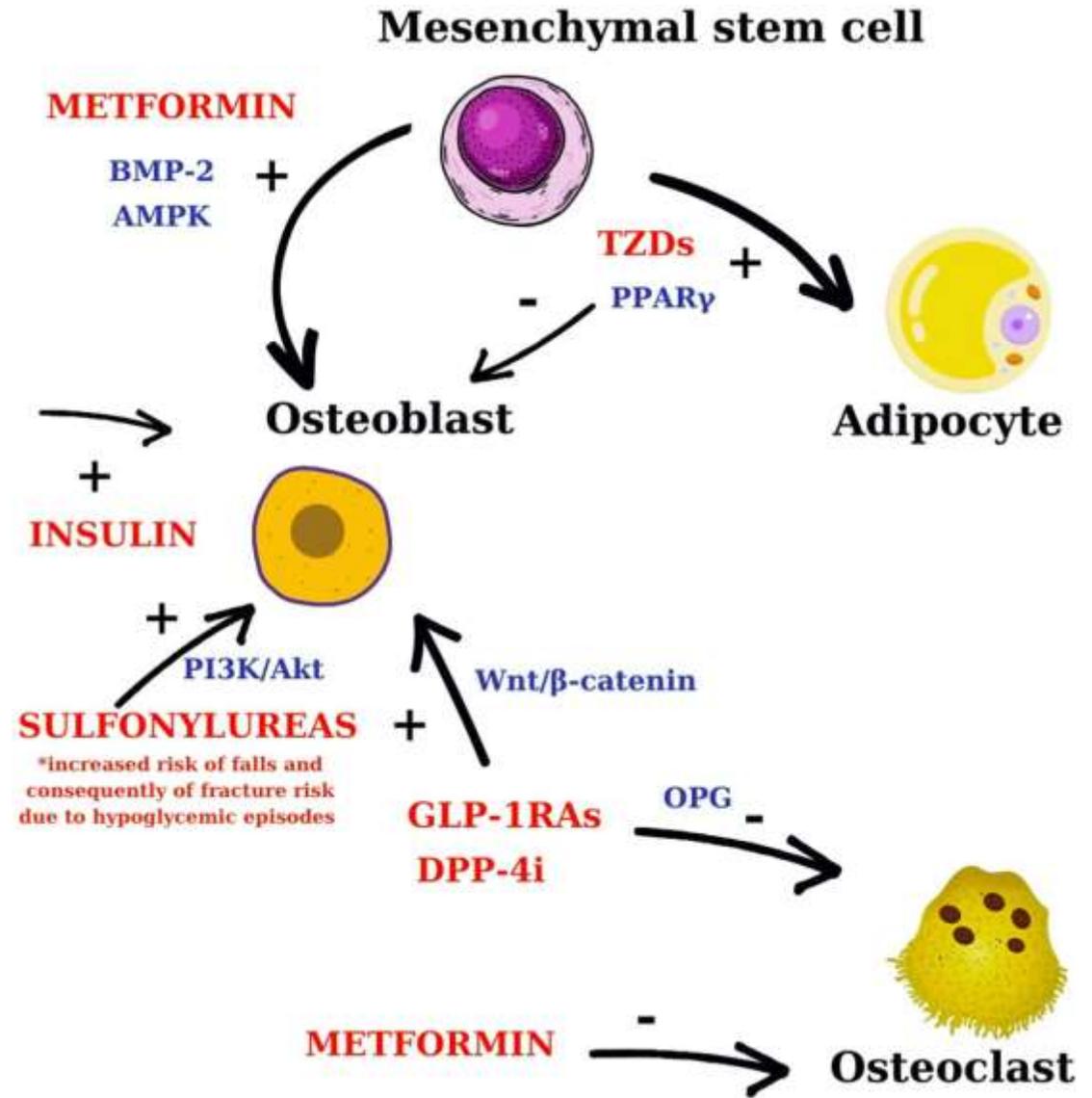
Table 2. Baseline Characteristics

Characteristic	Non-DM (N = 89,846)	T2D (N = 6539)	<i>p</i>
Age (years), mean ± SD	69.3 ± 7.8	70.0 ± 7.5	<0.0001
Female (%)	99.4	99.9	<0.0001
BMI (kg/m ²), mean ± SD	26.3 ± 5.0 (n = 89,467)	28.8 ± 6.0 (n = 6515)	<0.0001
Prevalent vertebral fracture (%)	46.9 (n = 59,915)	41.2 (n = 4328)	<0.0001
Previous nonvertebral fracture (%)	22.7 (n = 37,776)	21.9 (n = 2748)	0.31
Total hip <i>T</i> -score, mean ± SD	−2.07 ± 0.84 (n = 53,941)	−2.03 ± 0.92 (n = 3951)	0.005
Femoral neck <i>T</i> -score, mean ± SD	−2.37 ± 0.70 (n = 58,025)	−2.41 ± 0.77 (n = 4140)	0.003
Lumbar spine <i>T</i> -score, mean ± SD	−2.65 ± 1.13 (n = 48,710)	−2.45 ± 1.25 (n = 3582)	<0.0001
CTX (ng/mL), mean ± SD	0.37 ± 0.20 (n = 9201)	0.34 ± 0.24 (n = 458)	<0.0001
P1NP (ng/mL), mean ± SD	53.7 ± 24.2 (n = 11,406)	47.9 ± 24.3 (n = 566)	<0.0001
NTX/Cr (nmol/mmol), mean ± SD	63.2 ± 43.1 (n = 5672)	51.4 ± 43.1 (n = 321)	<0.0001

BMI = body mass index; CTX = serum C-terminal cross-linking telopeptide; NTX/Cr = urinary *N*-telopeptide of type I collagen/creatinine; P1NP = serum procollagen type I N-propeptide.

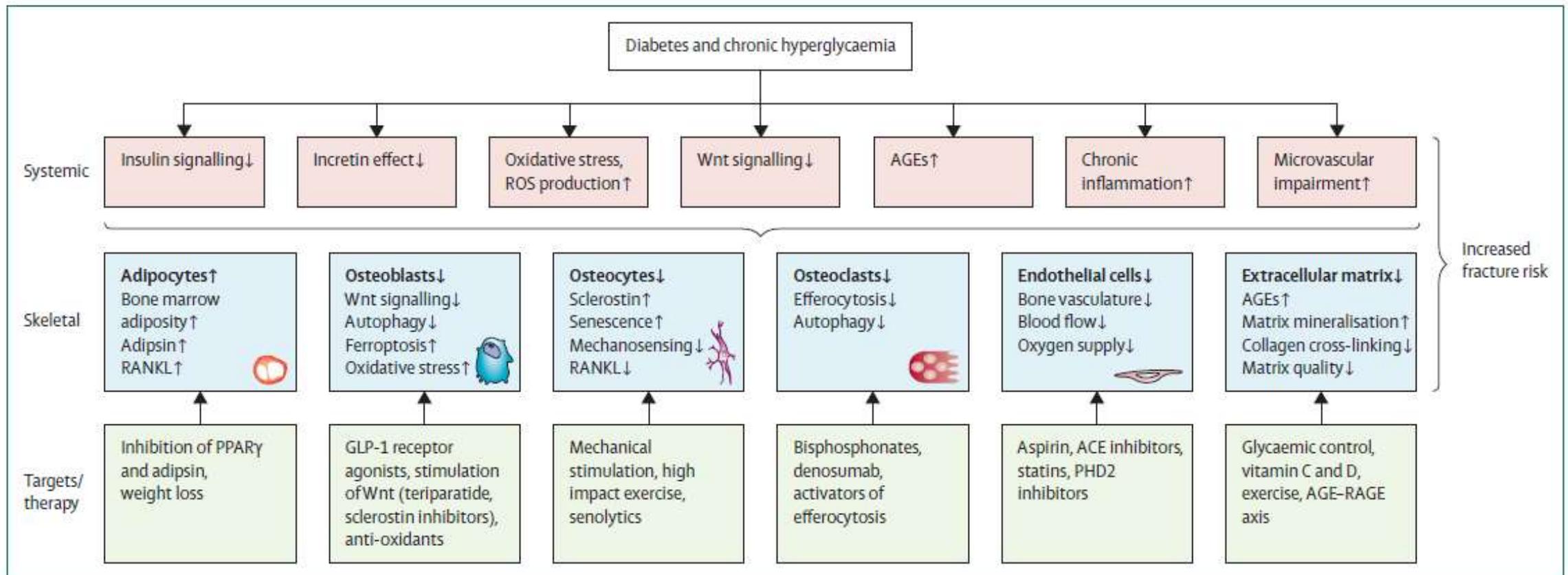
Mecanismos de acción de los antidiabéticos sobre osteoblastos y osteoclastos

Paschka S. Endocrine (2025)
87:907–919



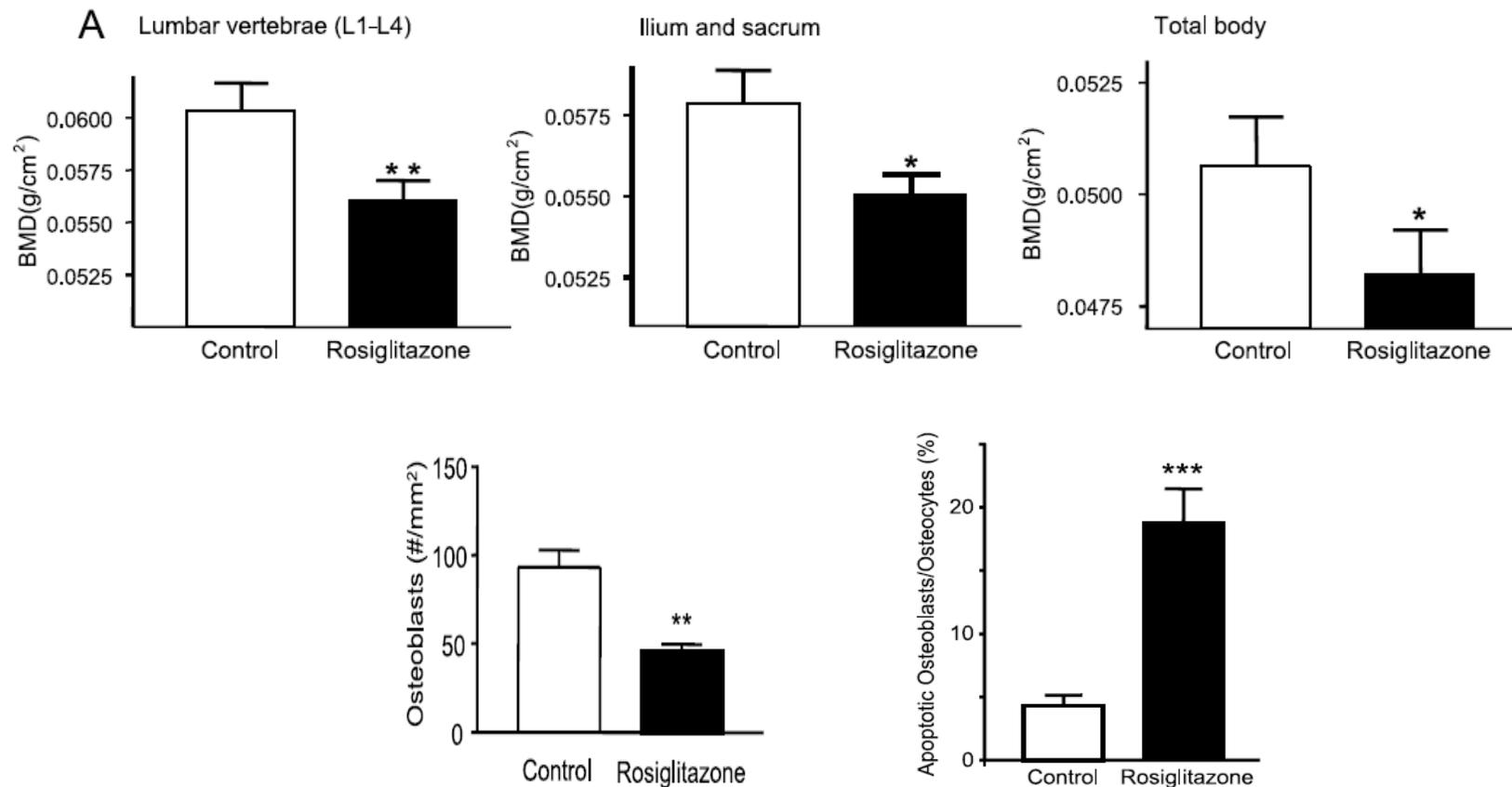
Mecanismos celulares y moleculares asociados al aumento de fragilidad ósea en la diabetes

Hofbauer L. Lancet
Diabetes Endocrinol 2022,
10:207-220.



**¿Cómo afectan los agentes
antidiabéticos el riesgo de
fractura?**

La rosiglitazona impacta negativamente en el hueso promoviendo la apoptosis de osteoblastos y osteocitos



ORIGINAL ARTICLE

Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy

A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)

Kahn SE. N Engl J Med 2006;355:2427-43

Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial

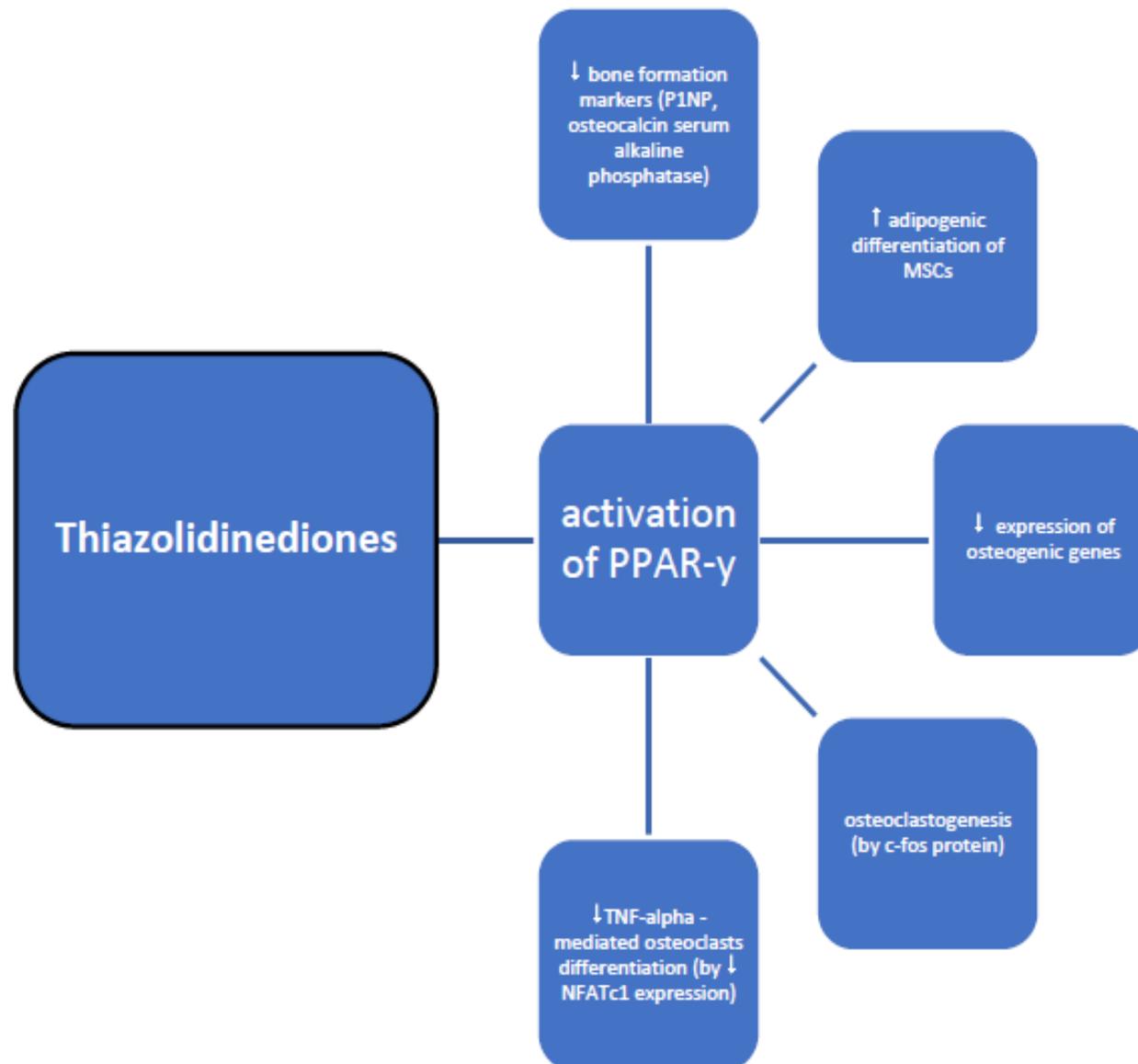
Home PD. Lancet 2009;373:2125-35

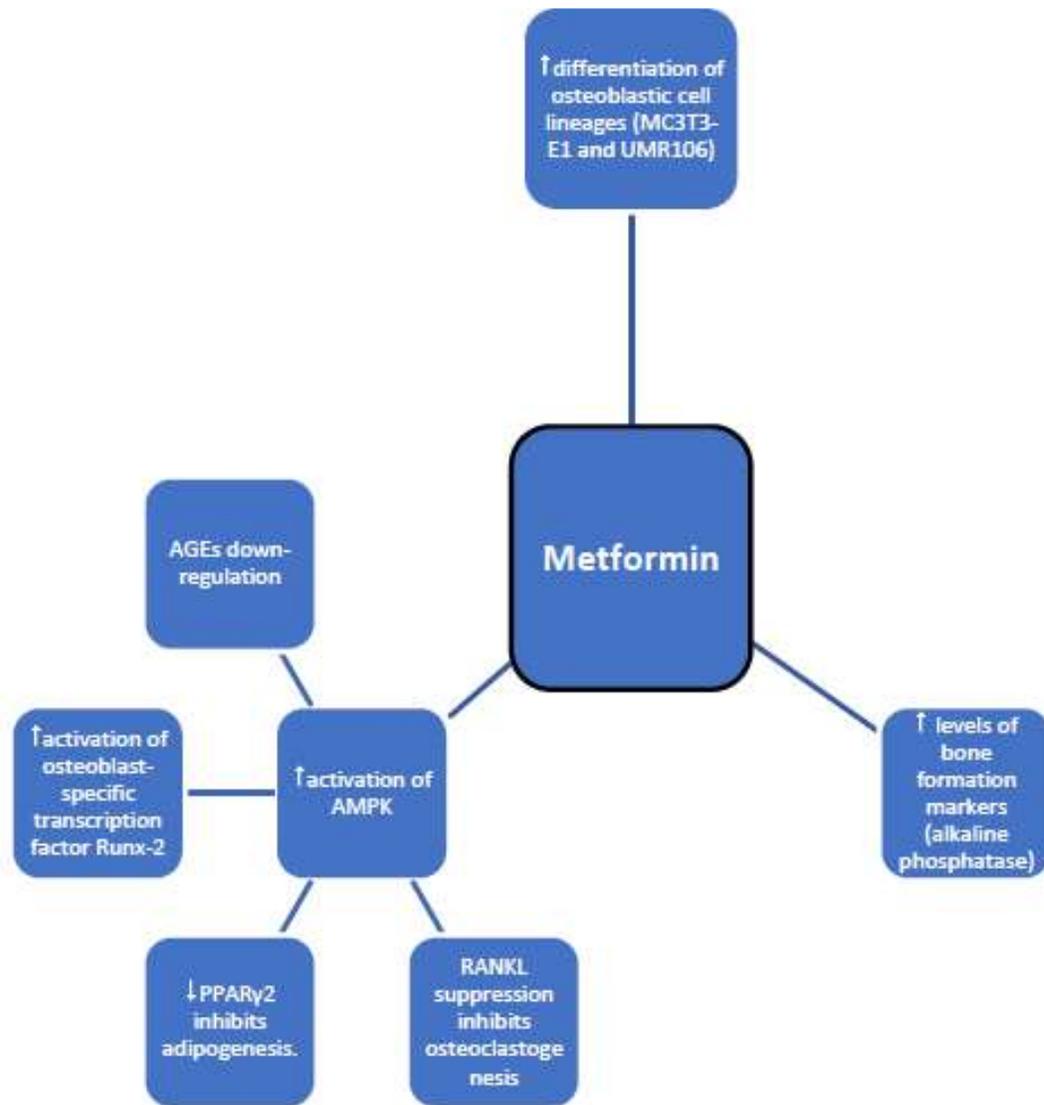
	Rosiglitazone	Metformin	Glyburide
	<i>number of patients (percent)</i>		
Men	32 (3.95)	29 (3.36)	28 (3.35)
Women	60 (9.30)	30 (5.08)*	21 (3.47)*
Lower limb	36 (5.58)	18 (3.05)†	8 (1.32)*
Upper limb	22 (3.41)	10 (1.69)	9 (1.49)†

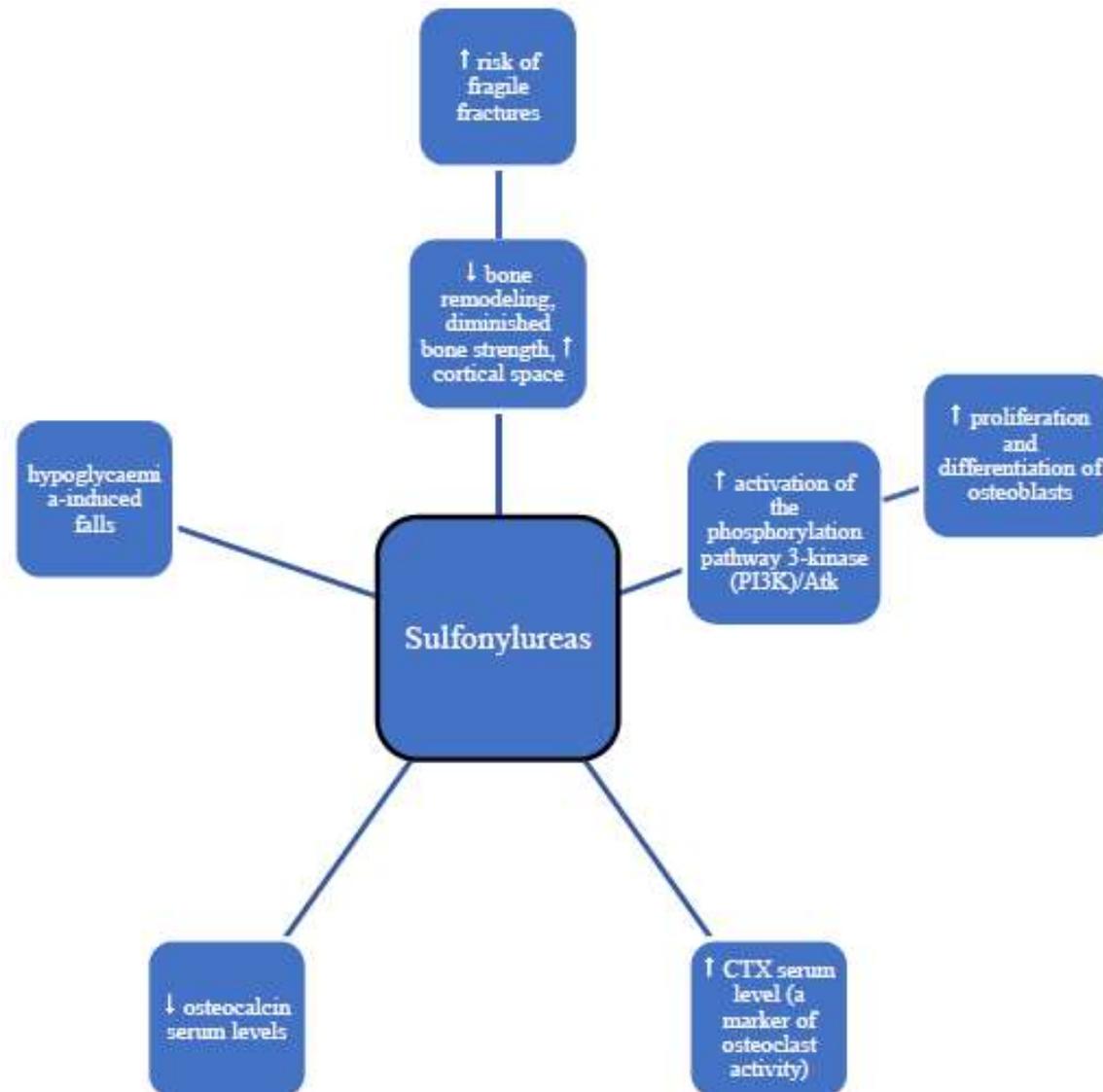
	Women		Men		All	
	Rosiglitazone (N=1078)	Active control (N=1075)	Rosiglitazone (N=1142)	Active control (N=1152)	Rosiglitazone (N=2220)	Active control (N=2227)
All	124 (154)	68 (78)	61 (71)	50 (54)	185 (225)	118 (132)
Upper limb	63 (78)	36 (39)	23 (23)	19 (19)	86 (101)	55 (58)
Distal lower limb	47 (49)	16 (17)	23 (24)	11 (11)	70 (73)	27 (28)
Femur/hip	7 (8)	7 (7)	3 (3)	1 (1)	10 (11)	8 (8)
Spine	8 (8)	4 (4)	6 (6)	5 (5)	14 (14)	9 (9)
Pelvis	0	1 (1)	0	3 (3)	0	4 (4)
Other	11 (11)	10 (10)	14 (15)	15 (15)	25 (26)	25 (25)

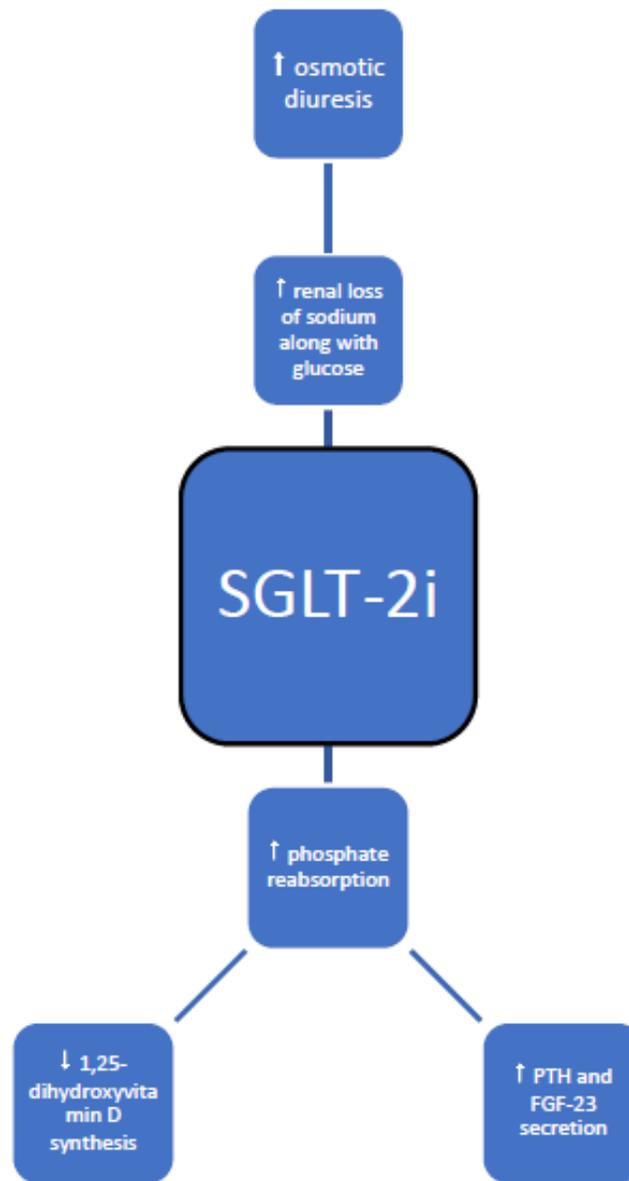
Numbers are participants (events). Some participants had more than one fracture and in different areas of the body.

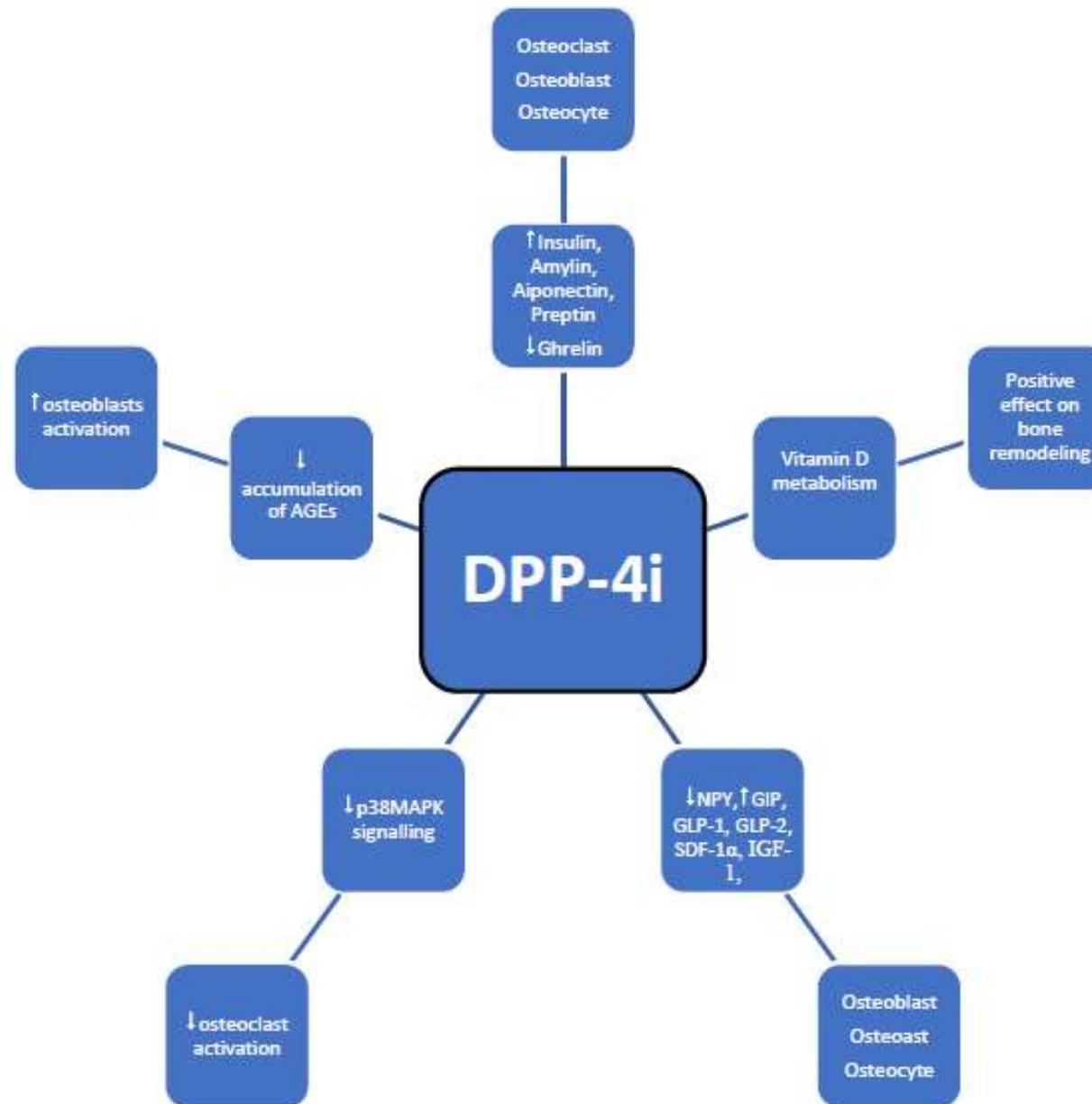
Table 7: Bone fractures reported as serious and non-serious adverse events

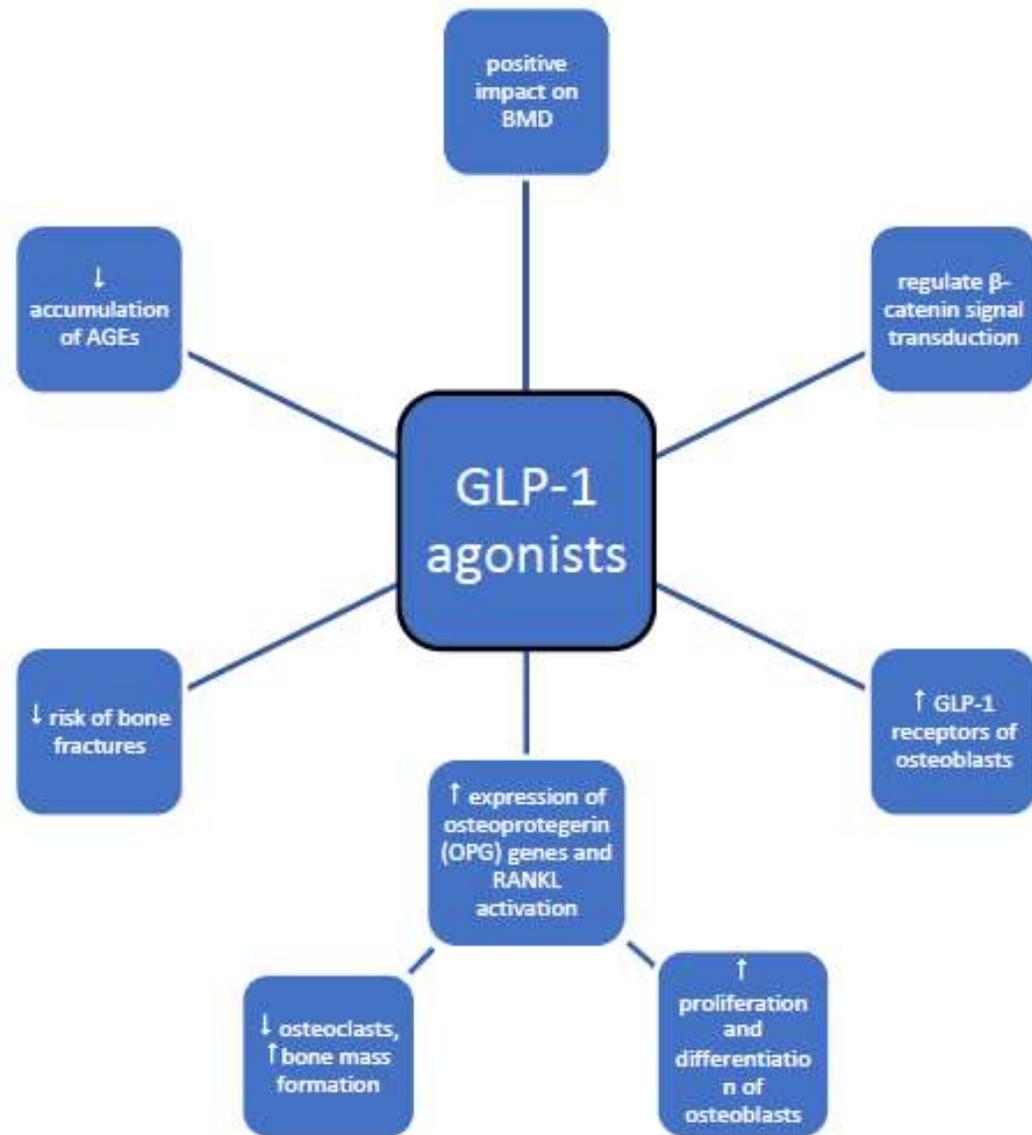














Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados prospectivos que evalúen el efecto de los fármacos antidiabéticos sobre el hueso en comparación con placebo, sólo la comunicación de eventos adversos relacionados con el fármaco, análisis post-hoc de ECAs o estudios poblacionales retrospectivos y sus metanálisis.

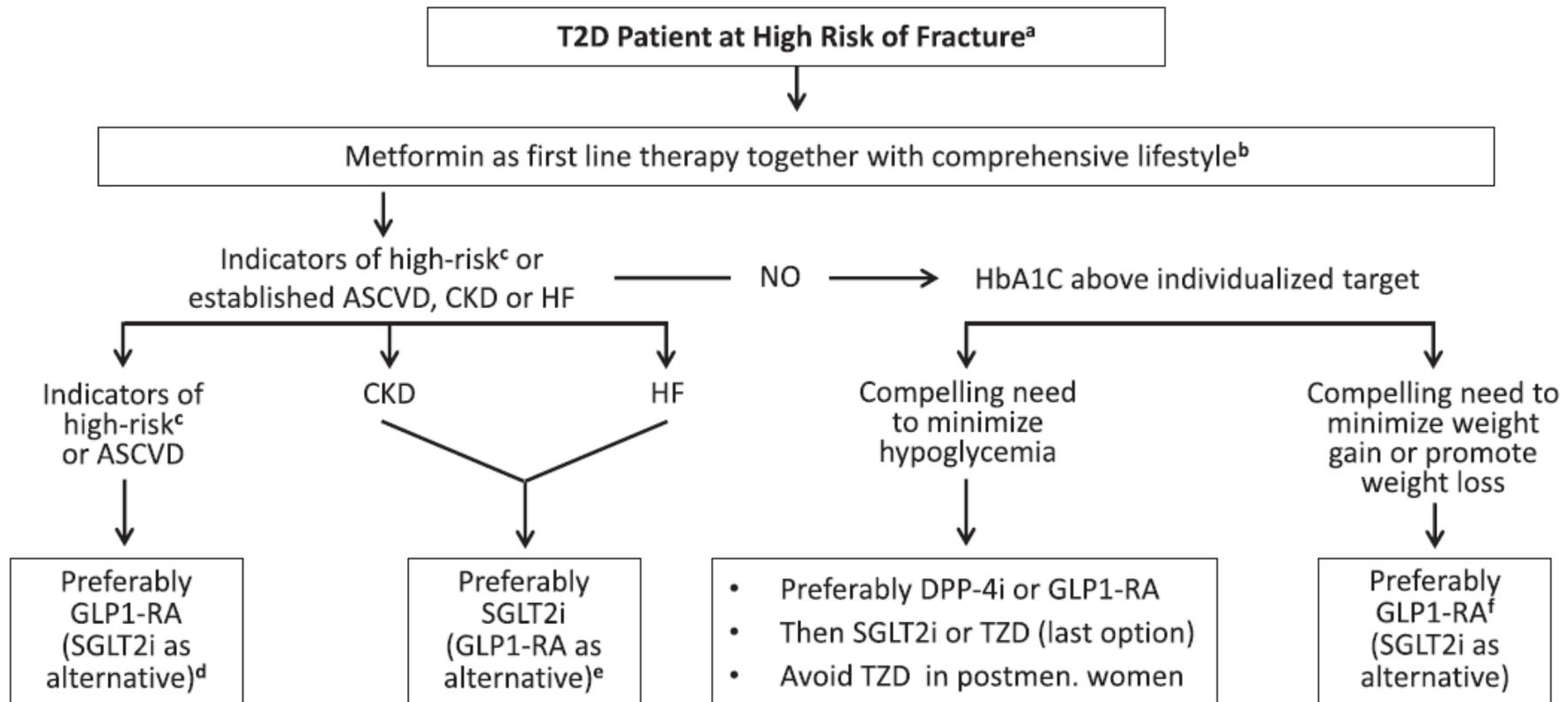
Efectos de los agentes antidiabéticos sobre el riesgo de fracturas

Autor, año (Estudio)	Información de la población	Seguimiento	Fractura
Metformina			
Home PD, 2009 (RECORD)	4447	5.5 y	↔ (vs TZDs)
Solomon DH, 2009	30,000	10 mo	↓ (F, vs TZDs)
Melton LJ, 2008	1964	Retrospective	↓
Monami M, 2008	1945	4.1± 2.3 y	↔
Kahn SE, 2006 (ADOPT)	4360	4 y	↓ (vs TZDs)
Vestergaard P, 2005	124,655 (Cs)/373,962	Retrospective	↓
Tiazolidindionas			
Choi HJ, 2016	207,558	5–8 y	↑
Schwartz AV, 2015 (ACCORD)	6865	4.8 y (mean)	↑ (F)
Zhu ZN, 2014	24,554 (22 RCTs)	Meta-analysis	↑ (F)
Colhoun HM, 2012	206,672	9 y	↑ (rosi and pio)
Home PD, 2009 (RECORD)	4447	5.5 y (mean)	↑ (vs metf and SUs)
Loke YK, 2009	13,715 (10 RCTs)	Meta-analysis	↑ (F)
Kahn SE, 2006 (ADOPT)	4360	4 y	↑ (F, vs metf and SUs)
DPP4i			
Josse RG, 2017 (TECOS)	14,671	43,222 person-y	↔
Choi HJ, 2016	207,558	5–8 y	↓ (vs TZDs)
Mosenzon O, 2015 (SAVOR-TIMI)	8280/8212 (saxa)	2.1 y	↔
Hirshberg B, 2014	9156 (saxa, 20 RCTs)	Pool analysis	↑
Monami M, 2011	11,880/9175 (28 RCTs)	Meta-analysis	↓

Autor, año (Estudio)	Información de la población	Tiempo de seguimiento	Fracturas
Sulfonilureas			
Napoli N, 2014 (MrOS)	881 T2D/5994 total (M)	9.1 ± 2.7 y	↔/↑
Colhoun, 2012	206,672	9 y	↔
Dormuth CR, 2009	84,339	9 y	↓ (vs TZDs)
Home PD, 2009 (RECORD)	4447	5.5 y	↔ (vs TZDs)
Kahn SE, 2006 (ADOPT)	4360	4 y	↓ (vs TZDs)
Vestergaard P, 2005	124,655 (Cs)/373,962 (Ct)	Retrospective	↓
SGLT-2i			
Tang HL, 2016	30,384 (cana, dapa, empa, 38 RCTs)	Meta-analysis (24–160 wk)	↔
Watts NB, 2016 (cana)	10,194 (nine studies)/4327 (CANVAS)/5867 (pooled)	Various studies included	↑
Bolinder J, 2014	182 (dapa)	102 wk	↔
Kohan DE, 2014	252 (dapa)	104 wk	↑
Ptaszynska A, 2014	3281 (dapa, 12 studies)	Pool analysis	↔
Ljunggren O, 2012	165 (dapa)	50 wk	↔
Insulina			
Napoli N, 2014 (MrOS)	881 T2D / 5994 total (M)	9.1 ± 2.7 y	↑
Colhoun HM, 2012	206,672	9 y	↔
Monami M, 2008	1945	4.1 ± 2.3 y	↑ (M)
Vestergaard P, 2005	124,655 (Cs)/373,962 (Ct)	Retrospective	↔
Ivers RQ, 2001	3654	2 y	↑
Nicodemus KK, 2001	32,089 (F)	11 y	↑
Schwartz AV, 2001	657 T2D/9654 total (F)	9.4 y	↑ (foot)

Diagrama propuesto adaptado del Comité de Práctica Profesional de la ADA 2021 para agentes antidiabéticos en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de fracturas

Chiodini I. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2021 31: 2210-2233

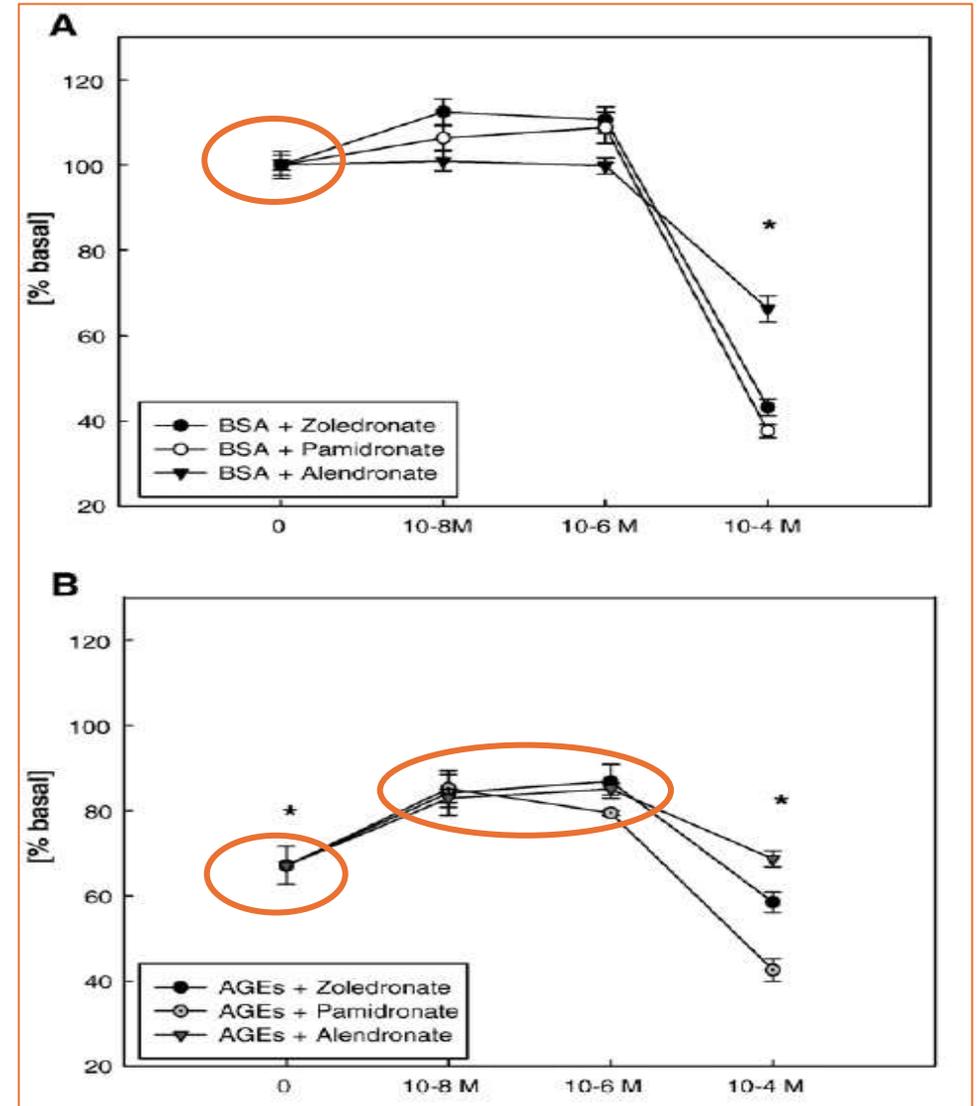


¿Los agentes antiosteoporóticos disponibles son eficientes para la prevención de fracturas en pacientes diabéticos?

Estudios Preclínicos

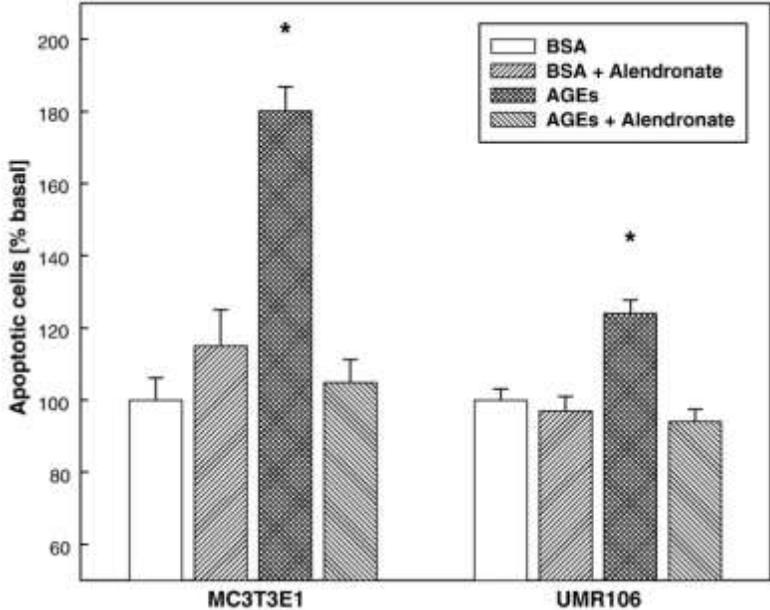
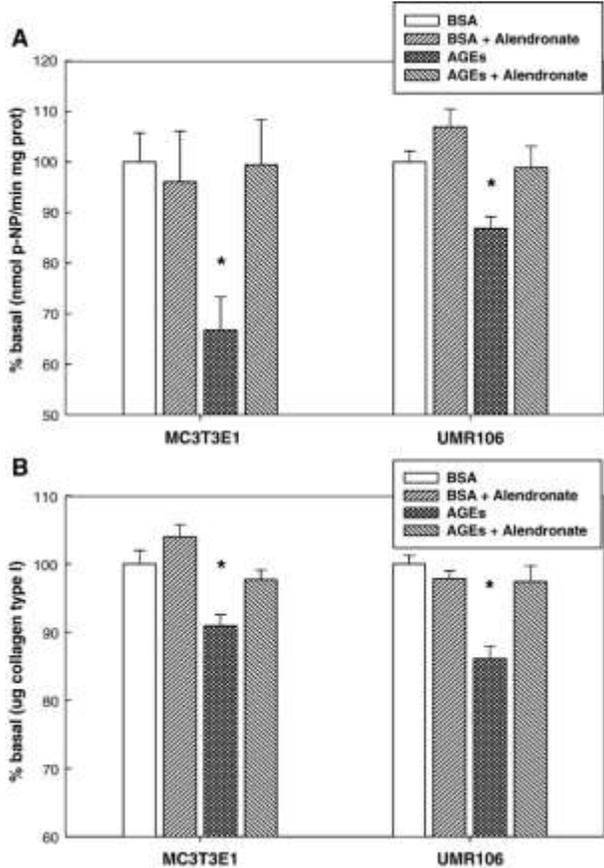
Los bisfosfonatos mejoran el efecto perjudicial de los AGEs sobre la proliferación de osteoblastos

Gangoiti MV. Eur J Pharmacol (2008) 600: 140–147



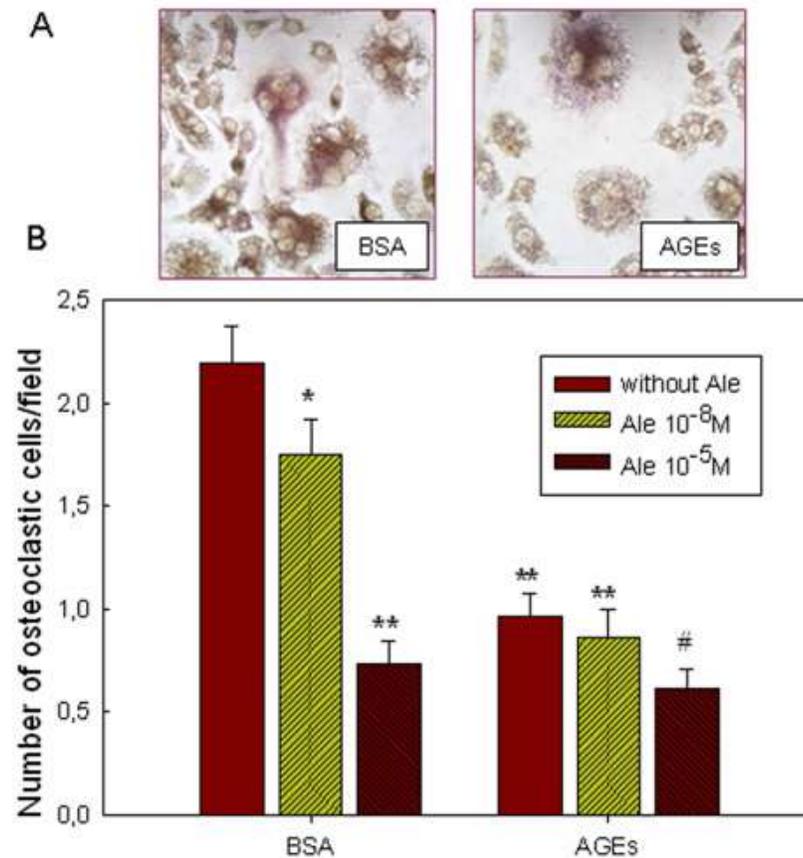
Los AGEs disminuyen la diferenciación de osteoblastos y aumentan la apoptosis. Estos efectos fueron revertidos por co-incubación con alendronato

Gangoiti MV. Eur J Pharmacol (2008) 600: 140–147

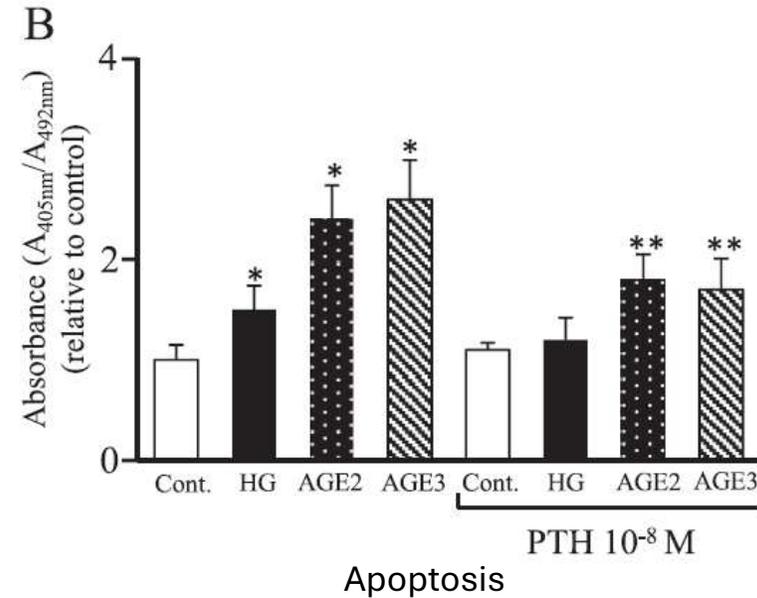
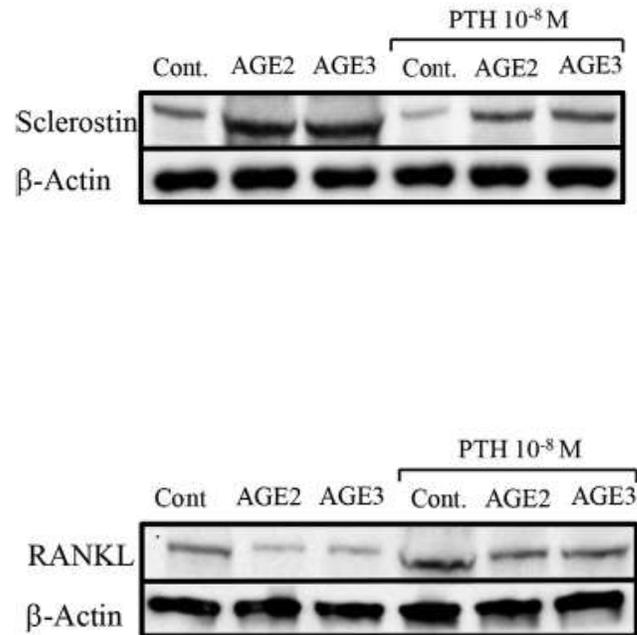


Los osteoclastos cultivados en una matriz glicosilada mostraron un número disminuido. El alendronato redujo aún más el número ya reducido de osteoclastos.

Gangoiti MV. J Diabetes Metab 2013, 4:6



Efectos de PTH 1-34 sobre esclerostina, RANKL y apoptosis de osteocitos inducida por AGEs



Tratamiento con osteoanabólicos

Marino S & Bellido T. Nature Reviews Endocrinology | Volume 20 | November 2024 | 661–672

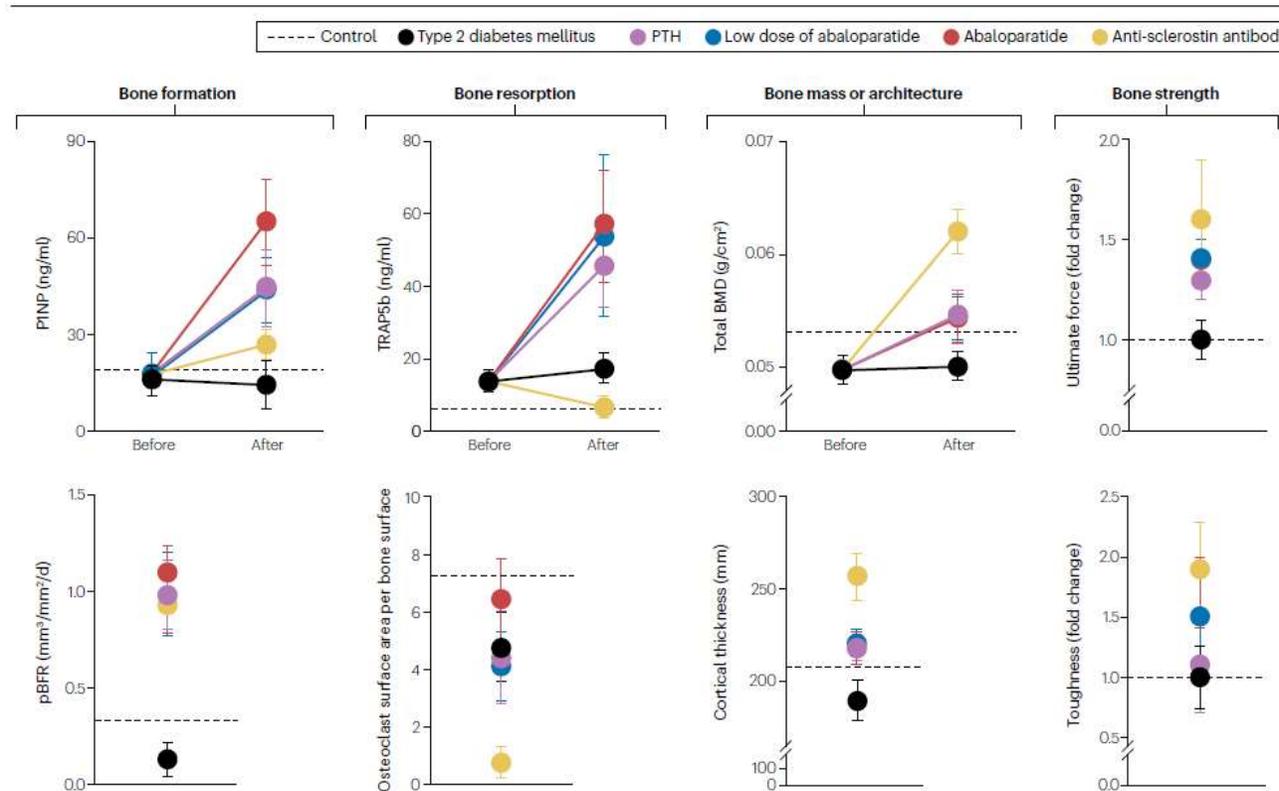


Fig. 4 | Skeletal response to anabolic therapies in diabetes mellitus. Activation of the parathyroid hormone 1 receptor (PTH1R)–sclerostin axis reverses the bone signature of diabetes mellitus. Bone formation, bone mass, bone architecture and bone strength were increased by PTH1R ligands or by direct inhibition of sclerostin with an anti-sclerostin antibody. Abaloparatide and parathyroid hormone (PTH) increased both bone formation and bone resorption, whereas the

anti-sclerostin antibody increased bone formation and inhibited bone resorption. This differential effect on bone remodelling results in increased bone gain and superior restoration of cortical bone thickness and mechanical properties with the anti-sclerostin antibody compared with PTH or abaloparatide treatment⁹⁰. BMD, bone mineral density; pBFR, periosteal bone formation rate; PINP, procollagen type 1N-propeptide; TRAP5b, tartrate-resistant acid phosphatase 5b.

Estudios clínicos en pacientes diabéticos

No hay ensayos clínicos aleatorizados de fármacos antiosteoporóticos en pacientes diabéticos

La evidencia clínica más sólida con respecto a la eficacia de estos agentes en pacientes diabéticos es proporcionada por estudios retrospectivos poblacionales o por análisis post hoc de ensayos clínicos aleatorizados, comparando los resultados en pacientes diabéticos aleatorizados al tratamiento versus aquellos aleatorizados a placebo como un subgrupo de un estudio principal.

La proporción de diabéticos en estos ensayos es de aproximadamente 6% de los participantes del ensayo

Riesgo de varias fracturas en pacientes con osteoporosis DM versus no DM expuestos a **bifosfonatos y raloxifeno**.

Estudio danés de cohorte nacional retrospectivo que compara a todos los usuarios de medicamentos antirresortivos para osteoporosis, diabéticos y no diabéticos (n: 103562), con controles de la población general (n: 310683)

BPs

Fracture type	No diabetes	Diabetes	P
Hip	1.85 (1.68– 2.04)	1.97 (1.31–2.95)	0.77
Spine	4.17 (3.44–5.06)	4.51 (2.03–10.0)	0.85
Forearm	1.54 (1.38– 1.72)	0.79 (0.35– 1.77)	0.11

El estado de bajo recambio óseo de la diabetes no parece ser un obstáculo para el efecto de estos fármacos contra la osteoporosis. Los pacientes con diabetes deben recibir tratamiento para la osteoporosis de la misma manera que los pacientes no diabéticos

RLX

Fracture type	No diabetes	Diabetes	P
Hip	2.19 (1.58–3.02)	2.27 (0.59–8.70)	0.96
Forearm	1.52 (1.17–1.98)	1.05 (0.22–5.10)	0.65

JBMR 2022; 11:2121-2131

RESEARCH ARTICLE

JBMR®

Diabetes Mellitus and the Benefit of Antiresorptive Therapy on Fracture Risk

Richard Eastell,¹  Eric Vittinghoff,²  Li-Yung Lui,³ Susan K. Ewing,²  Ann V. Schwartz,² Douglas C. Bauer,^{2,4} Dennis M. Black,²  and Mary L. Bouxsein⁵ 

¹Department of Oncology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, UK

²Department of Epidemiology & Biostatistics, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

³Research Institute, California Pacific Medical Center, San Francisco, CA, USA

⁴Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

⁵Center for Advanced Orthopedic Studies, Beth Israel Deaconess Medical Center and Department of Orthopedic Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Se incluyeron 15 RCT con datos de 96368 individuos, 6.8% de ellos DT2

JBMR 2022; 11:2121-2131

Table 1. DM Status by Trial in SABRE Study

Trial	Drug class	Study drug	N in non-DM	N in T2D
FIT I Black 1996 ⁽⁹⁾	Bisphosphonate	Alendronate	1955	72
FIT II ⁽¹⁰⁾	Bisphosphonate	Alendronate	4286	146
BONE ⁽¹¹⁾	Bisphosphonate	Ibandronate	2831	98
IBAN IV ⁽¹²⁾	Bisphosphonate	Ibandronate (intravenous)	2835	25
HIP ⁽¹³⁾	Bisphosphonate	Risedronate	8816	515
VERT-MN ⁽¹⁴⁾	Bisphosphonate	Risedronate	791	23
VERT-NA ⁽¹⁵⁾	Bisphosphonate	Risedronate	1568	60
HORIZON PFT ⁽¹⁶⁾	Bisphosphonate	Zoledronic acid (intravenous)	7234	502
HORIZON RFT Lyles 2007 ⁽¹⁷⁾	Bisphosphonate	Zoledronic acid (intravenous)	2092	35
LOFT ⁽¹⁸⁾	Odanacatib	Odanacatib	14,302	1769
WHI-E ⁽¹⁹⁾	Hormone therapy	Hormone therapy	9682	1054
WHI-EP ⁽²⁰⁾	Hormone therapy	Hormone therapy	15,626	971
FREEDOM ⁽²¹⁾	Denosumab	Denosumab (subcutaneous)	7192	596
PEARL ⁽²²⁾	SERMs	Lasofloxifene	8051	505
MORE ⁽²³⁾	SERMs	Raloxifene	2585	168

BONE = Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe; DM = diabetes mellitus; FIT = Fracture Intervention Trial; FREEDOM = Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months; HIP = Hip Intervention Program Study Group; HORIZON PFT = Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial; HORIZON RFT = Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial; LOFT = Long-term Odanacatib Fracture Trial; MORE = Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation; PEARL = Postmenopausal Evaluation and Risk-Reduction with Lasofloxifene Study; SERM = selective estrogen receptor modulator; VERT-MN = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy, Multinational Trial; VERT-NA = Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy, North American Trial; WHI-E = Women's Health Initiative, Estrogen Arm; WHI-EP = Women's Health Initiative, Estrogen-Progestin Arm.

Características basales

JBMR 2022; 11:2121-2131

Table 2. Baseline Characteristics

Characteristic	Non-DM (N = 89,846)	T2D (N = 6539)	<i>p</i>
Age (years), mean ± SD	69.3 ± 7.8	70.0 ± 7.5	<0.0001
Female (%)	99.4	99.9	<0.0001
BMI (kg/m ²), mean ± SD	26.3 ± 5.0 (n = 89,467)	28.8 ± 6.0 (n = 6515)	<0.0001
Prevalent vertebral fracture (%)	46.9 (n = 59,915)	41.2 (n = 4328)	<0.0001
Previous nonvertebral fracture (%)	22.7 (n = 37,776)	21.9 (n = 2748)	0.31
Total hip <i>T</i> -score, mean ± SD	−2.07 ± 0.84 (n = 53,941)	−2.03 ± 0.92 (n = 3951)	0.005
Femoral neck <i>T</i> -score, mean ± SD	−2.37 ± 0.70 (n = 58,025)	−2.41 ± 0.77 (n = 4140)	0.003
Lumbar spine <i>T</i> -score, mean ± SD	−2.65 ± 1.13 (n = 48,710)	−2.45 ± 1.25 (n = 3582)	<0.0001
CTX (ng/mL), mean ± SD	0.37 ± 0.20 (n = 9201)	0.34 ± 0.24 (n = 458)	<0.0001
P1NP (ng/mL), mean ± SD	53.7 ± 24.2 (n = 11,406)	47.9 ± 24.3 (n = 566)	<0.0001
NTX/Cr (nmol/mmol), mean ± SD	63.2 ± 43.1 (n = 5672)	51.4 ± 43.1 (n = 321)	<0.0001

BMI = body mass index; CTX = serum C-terminal cross-linking telopeptide; NTX/Cr = urinary *N*-telopeptide of type I collagen/creatinine; P1NP = serum procollagen type I N-propeptide.

Analisis agrupado de de la eficacia antifractura de todos los tratamientos no diabéticos vs DT2

JBMR 2022; 11:2121-2131

Table 3. Pooled Analyses of Anti-Fracture Treatment Efficacy in Non-DM and T2D in 15 Trials of Anti-Resorptive Medications

Fracture type	Non-DM		T2D		Interaction HR or OR (95% CI)	Interaction p^a
	Treatment effect HR or OR (95% CI)	% with fracture (n/N)	Treatment effect HR or OR (95% CI)	% with fracture (n/N)		
Vertebral	0.52 (0.49–0.56)	7.3 (3947/54,193)	0.48 (0.36–0.63)	5.7 (215/3787)	0.91 (0.68–1.22)	0.53
Nonvertebral	0.82 (0.78–0.85)	9.6 (8647/89,846)	0.86 (0.74–1.00)	10.2 (666/6539)	1.05 (0.89–1.22)	0.58
All	0.72 (0.69–0.74)	13.9 (12,478/89,846)	0.74 (0.64–0.84)	13.5 (880/6539)	1.02 (0.89–1.17)	0.80
Hip	0.68 (0.61–0.77)	1.3 (1202/89,846)	0.82 (0.57–1.16)	1.9 (125/6539)	1.20 (0.83–1.74)	0.33

All results are adjusted for trial.

^aTwo-way interaction: Treatment * Diabetes status.

Analisis de la eficacia antifractura de los BPs en no diabéticos vs DT2

JBMR 2022; 11:2121-2131

Table 4. Pooled Analyses of Anti-Fracture Treatment Efficacy in non-DM and T2D in Nine Bisphosphonate Trials

Fracture type	Non-DM		T2D		Interaction HR or OR (95% CI)	Interaction p^a
	Treatment effect HR or OR (95% CI)	% with fracture (n/N)	Treatment effect HR or OR (95% CI)	% with fracture (n/N)		
Vertebral	0.56 (0.51–0.61)	8.4 (2089/24,910)	0.38 (0.23–0.64)	7.0 (74/1060)	0.73 (0.44–1.20)	0.21
Nonvertebral	0.88 (0.82–0.94)	9.6 (3094/32,408)	0.77 (0.56–1.06)	10.3 (152/1476)	0.90 (0.65–1.24)	0.51
All	0.74 (0.70–0.79)	15.4 (4982/32,408)	0.64 (0.49–0.83)	14.7 (217/1476)	0.87 (0.67–1.15)	0.32
Hip	0.69 (0.58–0.83)	1.6 (517/32,408)	1.13 (0.58–2.20)	2.5 (37/1476)	1.69 (0.85–3.35)	0.14

All results are adjusted for trial.

^a2-way interaction: Treatment * Diabetes status.

Cambios en DMO y MRO en no diabéticos vs DT2

JBMR 2022; 11:2121-2131

Table 5. Comparison of Effect of Treatment on Changes in BMD and BTM in Non-DM and T2D in 13 Trials

Parameter	Non-DM		T2D		Interaction p^a
	<i>N</i>	Mean (95% CI)	<i>N</i>	Mean (95% CI)	
% Difference in BMD change (active – placebo) at 24 months					
Total hip	43,258	3.85 (3.77–3.93)	3001	3.86 (3.54–4.18)	0.95
Femoral neck	45,966	3.45 (3.35–3.54)	3124	3.38 (2.98–3.78)	0.67
Lumbar spine	33,274	4.61 (4.51–4.72)	2266	4.37 (3.94–4.79)	0.21
% Difference in BTM change at 3 to 12 months (active – placebo)					
CTX	8056	–52.3 (–53.6, –51.0)	367	–53.2 (–59.5, –45.9)	0.69
P1NP	9642	–46.2 (–47.2, –45.1)	447	–40.6 (–45.8, –34.9)	0.06
NTX/Cr	4946	–41.8 (–43.6, –39.9)	246	–40.8 (–48.1, –32.5)	0.86

All results are adjusted for trial.

BMD = bone mineral density; BTM = bone turnover marker; CTX = serum C-terminal cross-linking telopeptide; NTX/Cr = urinary *N*-telopeptide of type I collagen/creatinine; P1NP = serum procollagen type I N-propeptide.

^aTwo-way interaction: Treatment * Diabetes status.

JBMR 2022; 11:2121-2131

Diabetes Mellitus and the Benefit of Antiresorptive Therapy on Fracture Risk

Richard Eastell,¹  Eric Vittinghoff,²  Li-Yung Lui,³ Susan K. Ewing,²  Ann V. Schwartz,² Douglas C. Bauer,^{2,4} Dennis M. Black,²  and Mary L. Bouxsein⁵ 

¹Department of Oncology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, UK

²Department of Epidemiology & Biostatistics, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

³Research Institute, California Pacific Medical Center, San Francisco, CA, USA

⁴Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA

⁵Center for Advanced Orthopedic Studies, Beth Israel Deaconess Medical Center and Department of Orthopedic Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

La eficacia antifractura de las terapias antirresortivas, consideradas como un grupo, fue similar en personas con y sin DT2 para los cuatro tipos de fracturas estudiadas (fracturas vertebrales, de cadera, no vertebrales y “todas”)

Las terapias antirresortivas resultaron en mejoras similares en la densidad mineral ósea de cadera total y cuello femoral y reducciones similares tanto en los marcadores de formación (P1NP) como de resorción (CTX y NTX) para pacientes con y sin DT2

**Uso de
antirresortivos:
¿Mayor riesgo de
complicaciones?**



Efectos adversos

Son en general muy bien tolerados

Más frecuentes: GI, esofagitis, síndrome pseudo gripal

Fracturas femorales atípicas

Osteonecrosis de mandíbula asociada a medicación (ONMM)

Fracturas femorales atípicas

Definición de caso de fractura femoral atípica (FFA) - ASBMR 2014

Para ser considerada FFA debe estar ubicada a lo largo de la diáfisis femoral, distal al trocánter menor y proximal al ensanchamiento supracondíleo

Deben estar presentes al menos cuatro de las cinco características principales

- La fractura está asociada con un trauma mínimo o nulo
- La línea de fractura se origina en la cortical lateral y es sustancialmente transversal en su orientación
- Las fracturas completas se extienden a través de ambas corticales y pueden asociarse a una espícula medial.
- La fractura no es conminuta o es mínimamente conminuta.
- Hay un engrosamiento perióstico o endóstico localizado de la corteza lateral en el lugar de la fractura

Características menores

- Aumento generalizado del espesor cortical de las diáfisis femorales.
- Síntomas prodrómicos unilaterales o bilaterales, como dolor sordo o sordo en la ingle o el muslo.
- Fracturas bilaterales incompletas o completas de la diáfisis femoral.
- Consolidación tardía de la fractura.

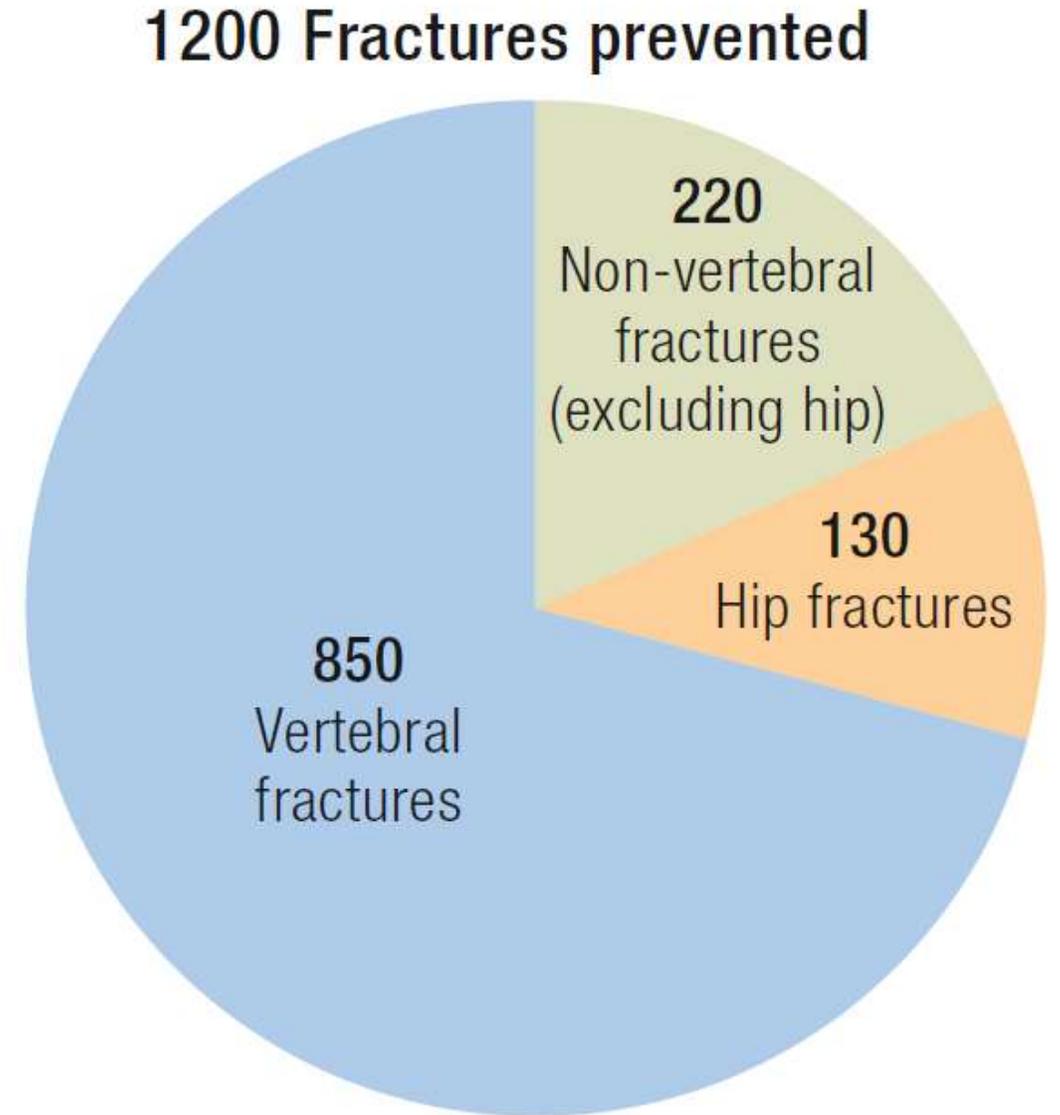
Los mecanismos subyacentes responsables de esta asociación siguen sin estar claros, aunque se han propuesto hipótesis, entre ellas la supresión de la remodelación ósea y la acumulación de microdaños.



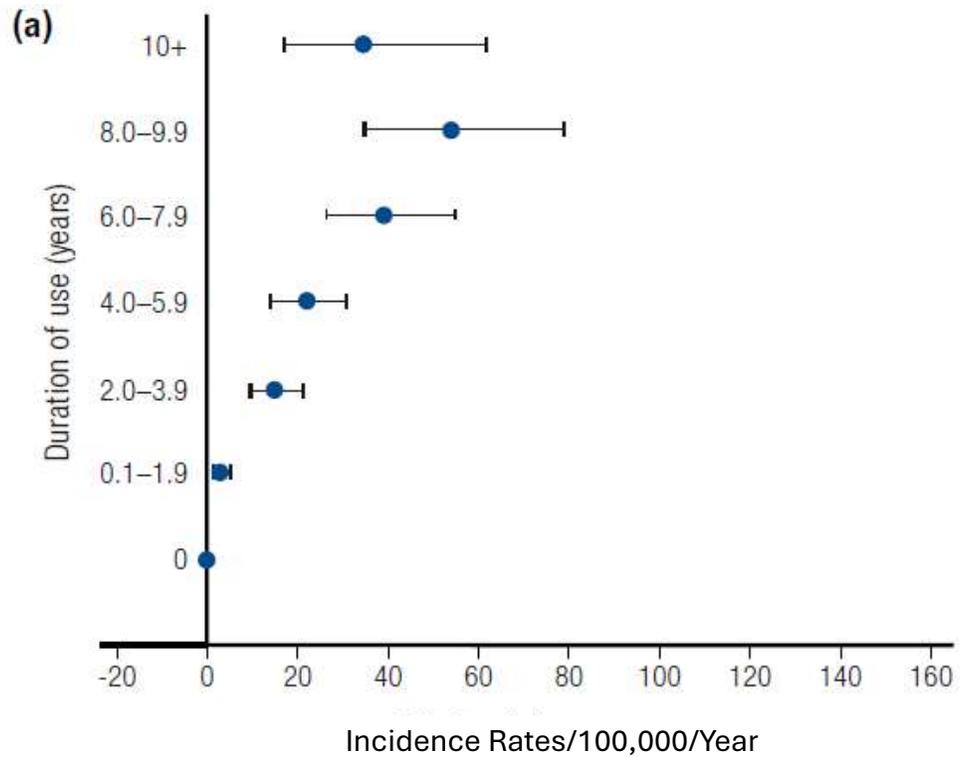
Dado que estas características también se observan en la diabetes tipo 1 y tipo 2, existe preocupación por el riesgo de estas fracturas en estas poblaciones.

Número fracturas prevenidas por caso de fractura atípica asociada al uso de BPs

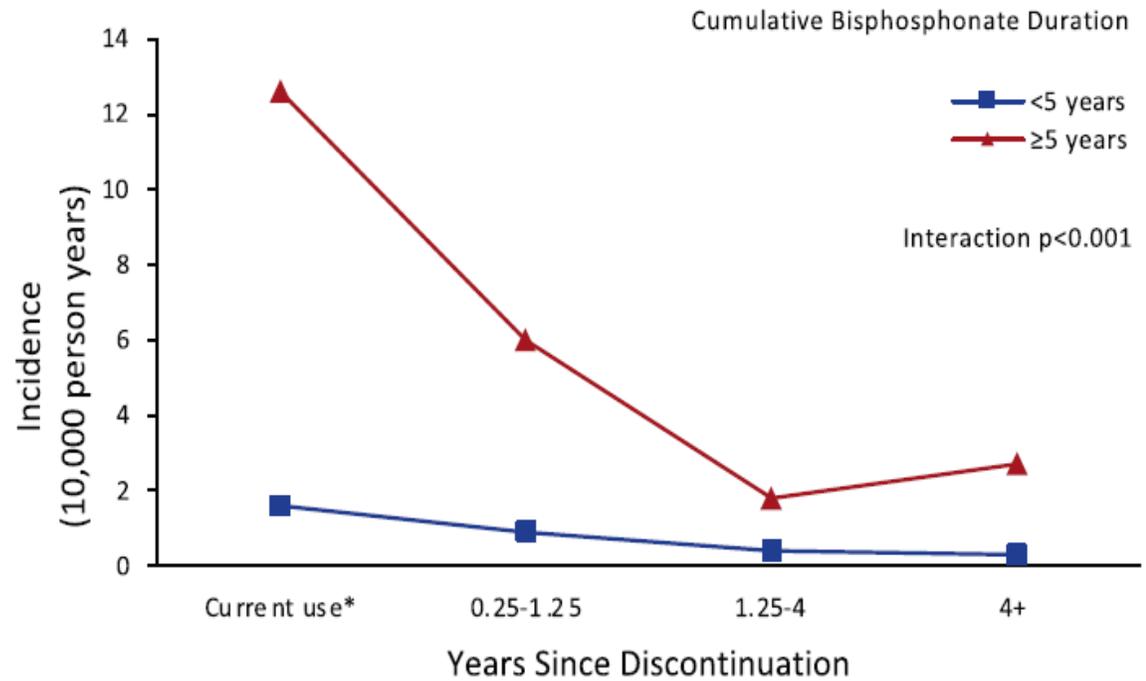
Black D. Endoc
Reviews 2019; 40:333-
368



Fracturas atípicas asociadas al uso de bifosfonatos



Black D. Endoc Reviews 2019; 40:333-368



Black D. Bone 2022; 156:116297

Incidence de FFA Changi General Hospital Singapur

- Gani LU Bone. 2022;162:116455



Table 1. Demographics and Clinical Variables of Patients With Atypical Femoral Fracture (AFF) and Typical Subtrochanteric Femoral Fracture

	Atypical femoral fracture (n = 69)	Typical subtrochanteric femoral fracture (n = 393)	p Value
	n (%)	n (%)	
Age (years), mean (SD)	71.2 (8.7)	73.8 (12.3)	0.087
BMI (kg/m ²), mean (SD)	23.5 (3.8)	23.9 (5.9)	0.754
Female	60 (87.0)	295 (75.1)	0.031
Race			
Chinese	51 (83.6)	266 (74.3)	0.144
Malay	5 (8.2)	66 (18.4)	
Indian/others	5 (8.2)	26 (7.3)	
eGFR mean (SD)	76.5 (21.5)	75.8 (35.1)	0.870
Creatinine median (IQR)	73 (62, 88)	77 (60, 100)	0.262
25OHD (µg/L), mean (SD) (n = 353)	28.6 (8.3)	22.3 (11.5)	0.061
Charlson comorbidity score, mean (SD)	3.2 (1.4)	3.9 (2.0)	0.002
Smokers	1 (1.5)	14 (3.7)	0.354
Fragility fracture history	15 (22.7)	105 (27.3)	0.433
Rheumatoid arthritis	5 (7.3)	4 (1.0)	0.001
Type 2 diabetes mellitus (DM2)	9 (13.0)	153 (38.9)	<0.001
HbA1c (%) in DM2, mean (SD) (n = 131)	6.52 (0.51)	7.25 (2.5)	0.257
TSH (mIU/L), median (IQR) (n = 277)	1.19 (0.56, 3.95)	1.50 (0.92, 2.50)	0.439
Prodromal symptoms	7 (10.1)	18 (4.6)	0.060
Bilateral fracture	3 (4.4)	10 (2.5)	0.403
Delayed healing	2 (2.9)	2 (2.3)	0.760
Surgical management	65 (94.2)	289 (73.9)	<0.001
Repeat surgical procedure	2 (2.9)	8 (2.1)	0.643
Time to healing (months), median (IQR)	2 (1, 3)	3 (1, 3)	0.480
Antiresorptive drug use (either oral BP/zoledronic acid/denosumab)	35 (50.7)	44 (11.2)	<0.001
• Oral BP (either alendronate or risedronate)	28	35	
• Oral BP sequential (alendronate and risedronate)	5	6	
• Oral BP to denosumab	2	2	
• Zoledronic acid	0	1	
Duration of BP use (months), median (IQR)	56.5 (28, 66)	15.5 (4, 36)	<0.001
Glucocorticoid use	5 (7.3)	5 (1.3)	0.002

SD = standard deviation; BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IQR = interquartile range; 25-OHD = 25-hydroxyvitamin D; HbA1C = hemoglobin A1c; TSH = thyroid-stimulating hormone; BP = bisphosphonate.

Table 2. Bone Mineral Density (BMD) and T-Scores of Patients With Atypical Femoral Fracture and Typical Subtrochanteric Femoral Fracture

	Atypical femoral fracture (n = 393)	p Value
BMD L spine, mean (SD)	0.78 (0.19)	0.791
BMD total hip, mean (SD)	0.61 (0.18)	0.008
BMD femoral neck, mean (SD)	0.54 (0.17)	0.028
T-score L spine, mean (SD)	-0.87 (1.57)	0.353
T-score total hip, mean (SD)	-0.73 (1.39)	0.003
T-score femoral neck, mean (SD)	-0.64 (1.45)	0.023

Table 3. Multivariate Regression of Variables Associated With Atypical Femoral Fracture

	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Age (years)	0.98 (0.96, 1.00) ^a	1.00 (0.93, 1.07)
Female	2.21 (1.06, 4.63) ^a	1.94 (0.41, 9.16)
Creatinine	0.99 (0.98, 0.99) ^a	0.99 (0.98, 1.01)
Charlson comorbidity score	0.79 (0.68, 0.92) ^a	0.89 (0.57, 1.41)
Rheumatoid arthritis	7.58 (1.98, 28.97) ^a	0.29 (0.01, 6.59)
Type 2 diabetes mellitus	0.24 (0.11, 0.49) ^a	0.23 (0.06, 0.95) ^a
Bisphosphonate	8.17 (4.63, 14.4) ^a	6.65 (2.35, 18.9) ^a
Denosumab	5.84 (0.81, 42.1)	1.09 (0.05, 23.5)
Surgical management	5.74 (2.04, 16.1) ^a	5.91 (0.63, 55.7)
Glucocorticoid use	6.06 (1.71, 21.5) ^a	0.33 (0.03, 3.83)
T total hip	1.53 (1.14, 2.05) ^a	1.57 (1.04, 2.37) ^a

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

^ap < 0.05.

- Gani LU. JBMR+ 2021 5:e10515

Características de los pacientes con FFA según el uso o no de bifosfonatos

- Gani LU Bone. 2022;162:116455

Table 1a
Demographic and Clinical Differences of BP and Non-BP related AFF.

	BP related AFF (n = 35)	Non-BP related AFF (n = 34)	P-value
Age (years), mean (SD)	73.0 ± 8.1	69.2 ± 9.0	0.07
Weight (kg), mean (SD)	51.0 ± 1.7	58.0 ± 4.0	0.09
Height (m), mean (SD)	1.49 ± 0.01	1.55 ± 0.02	0.01
BMI (kg/m ²), mean (SD)	22.86 ± 3.7	23.68 ± 4.4	0.62
Female	33 (94.3)	27 (79.4)	0.07
Race			
Chinese	25 (80.7)	26 (86.7)	0.37
Malay	4 (12.9)	1 (3.33)	
Indian/Others	2 (6.5)	3 (10.0)	
eGFR mean (SD)	77.56 ± 21.8	75.43 ± 21.5	0.68
Creatinine median (IQR)	70 (59, 84)	76 (65, 93)	0.32
25OHD (ng/L), mean (SD)	33.91 ± 6.2	22.37 ± 5.6	0.01
Charlson Comorbidity Score, mean (SD)	3.11 ± 1.1	3.21 ± 1.6	0.79
Smokers	0 (0.0)	1 (3.0)	0.31
Fragility fracture history	12 (35.3)	3 (9.4)	0.01
Rheumatoid arthritis	2 (5.7)	3 (8.8)	0.62
T2DM	4 (11.4)	5 (14.7)	0.69
HbA1c (%) in DM2, mean (SD) (n = 5)	7.05 ± 0.1	6.17 ± 0.2	0.01
TSH (mIU/L), median (IQR) (n = 24)	1.67 (0.74, 4.82)	0.81 (0.46, 2.55)	0.18
Site of fracture			
- Shaft	19 (61.3)	19 (65.5)	0.73
- Subtrochanteric	16 (38.7)	15 (44.1)	
Prodromal symptoms	5 (14.3)	2 (5.9)	0.25
Bilateral fracture	4 (11.4)	2 (5.9)	0.41
Delayed healing	1 (2.9)	1 (2.9)	0.98
Previous history of AFF	2 (5.7)	0(0.0)	0.16
Surgical management	34 (97.1)	31 (91.2)	0.29
Repeat surgical procedure	2 (5.7)	0 (0.0)	0.16
Time to healing (month) Median (IQR)	3 (2,3)	2 (1,3)	0.02
Glucocorticoid use	4 (11.4)	1 (2.9)	0.17

Por lo tanto, no hay evidencia sólida de que el uso de bifosfonatos en la diabetes esté asociado a mayor riesgo de FFA

ONMM: Definición de caso:

La ONMM es una condición **poco frecuente**. Se puede considerar que los pacientes tienen ONMM si están presentes todas las siguientes características:

Hueso expuesto o hueso que puede explorarse a través de una fístula intraoral o extraoral en la región maxilofacial, que ha persistido durante más de 8 semanas

Tratamiento actual o previo con agentes antirresortivos o antiangiogénicos

Sin antecedentes de radioterapia en los maxilares ni enfermedad metastásica obvia en los maxilares.

DROGAS UTILIZADAS EN PATOLOGÍA METABÓLICA ÓSEA

	Droga	Dosis	Vía de administración	Indicación
B A J A	Alendronato	70 mg semanal	Oral	Osteoporosis
	Risedronato	35 mg diario 150 mg mensual	Oral	Osteoporosis
	Pamidronato	60 mg trimestral	Intravenosa	Osteoporosis
	Ibandronato	150 mg mensual	Oral	Osteoporosis
	Ácido ibandrónico	3 mg trimestral	Intravenosa	Osteoporosis
	Ácido zoledrónico	5 mg anual	Intravenosa	Osteoporosis - Enfermedad de Paget
	Denosumab	60 mg semestral	Subcutánea	Osteoporosis
A L T A	Pamidronato	90 mg mensual	Intravenosa	Eventos relacionados con el cáncer Mieloma múltiple
	Ácido Zoledrónico	4 mg cada 3 o 4 semanas	Intravenosa	Eventos relacionados con el cáncer
	Denosumab	120 mg mensual	Subcutánea	Eventos relacionados con el cáncer Tumor de células gigantes

Table 2. Nonantiresorptive medications associated with osteonecrosis of the jaw development

Class	Representatives
Glucocorticoids	
VEGF inhibitors	Bevacizumab, aflibercept
TKIs	Sunitinib, imatinib, cabozantinib, sorafenib, regorafenib, axitinib, pazopanib, dasatinib
mTORi	Everolimus, temsirolimus
BRAF inhibitors	Dabrafenib, trametinib
Monoclonal Abs against CD20	Rituximab
Immune checkpoint inhibitors	Nivolumab, monoclonal Abs against CTLA-4 (ipilimumab)
Lenalidomide	
Chemotherapy regimens	Cytarabine, idarubicin, and daunorubicin; gemcitabine, vinorelbine, and doxorubicin; doxorubicin and cyclophosphamide; 5-azacitidine
Leflunomide	
Anti-TNF agents	Adalimumab

Abbreviations: Abs, antibodies; BRAF, B-Raf; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; TKIs, tyrosine kinase inhibitors; mTORi, inhibitors of mammalian target of rapamycin; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Incidencia de ONMM

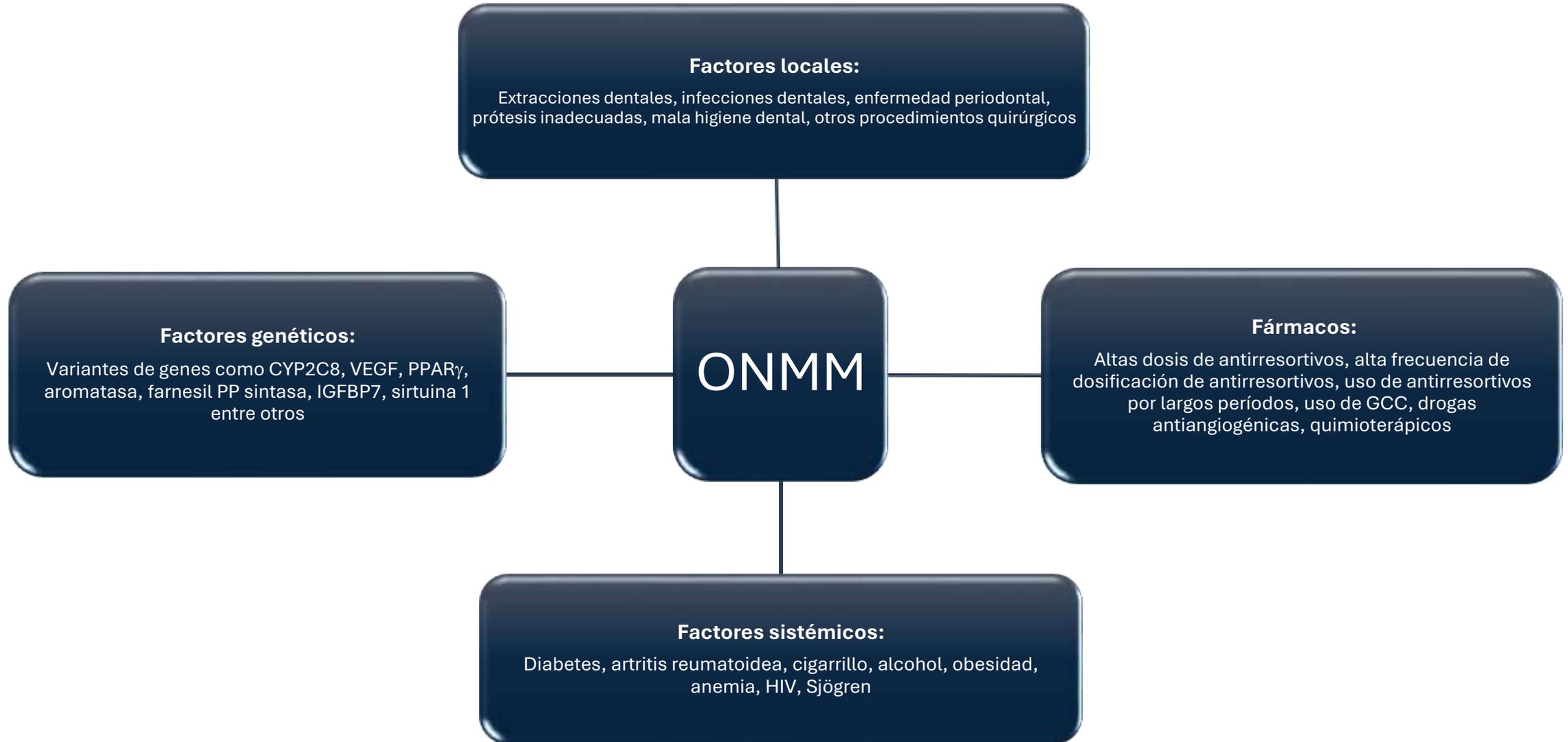
En pacientes tratados con antirresortivos por osteoporosis

- Bifosfonatos orales: 0.02%-0.05%
- Zoledrónico EV: <0.02%
- Denosumab: 0.03%-0.05%

En pacientes oncológicos tratados con antirresortivos

- Zoledrónico EV:
Adyuvante: 0% -1.8%.
Prevención de MTS: 1%-8%
- Denosumab:
Adyuvante: 0%.
Prevención MTS: 0.7%-6.9%

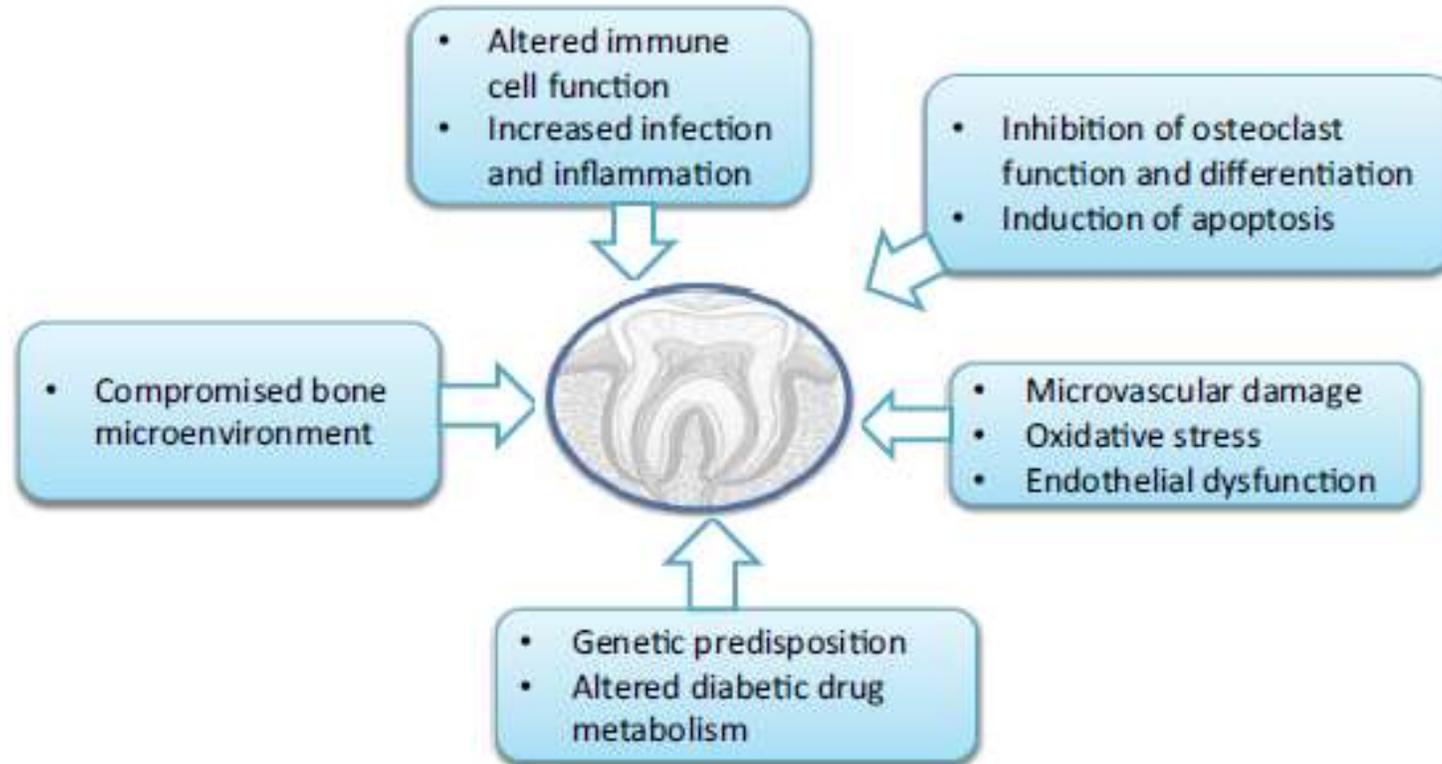
Factores de riesgo de ONMM



Fisiopatología de la ONMM



Rol de la diabetes en la patogénesis de la ONMM



Diabetes y su asociación con la aparición de ONMM

Values	Control Group	MR-ONJ	<i>p</i> -Value
<i>n</i>	1339	35	
Age mean	47.53	64.94	<i>p</i> < 0.001
Age min	0	45	
Age Max	99	88	
Age standard deviation	23.85	8.37	
Known diabetes (%)	115 (8.6)	5 (14.3)	<i>p</i> = 0.223
Diabetes therapy			
Dietary (%)	31 (27.0)	0	
Medicinal (%)	84 (73.0)	5 (100.00)	
Nephropathy (%)	33 (28.7)	3 (60.0)	
Increased Creatinine level (%)	14 (12.1)	0	
Neuropathy	17 (14.8)	0	
Retinopathy	5 (4.3)	1 (20.0)	
Diabetic foot ulcer	4 (3.5)	0	
Gangrene	1 (0.9)	0	
Metformin	29 (25.2)	2 (40.0)	
Glinide	0	0	
Acarbose	0	0	
Sulfonylurea	14 (12.1)	1 (20.0)	
Glitazone	0	0	
Gliptin	4 (3.5)	0	
Insulin	38 (33.0)	2 (40.0)	
Average maximum blood glucose level (mg/dL)	105	113	
Number of patients with glucose values above 200 mg/dL (%)	142 (11.4)	10 (28.5)	<i>p</i> < 0.001
Number of diabetics (%)	80 (56.3)	4 (40)	

Diabetes mellitus y su asociación con ONMM

Study	Country	No. of Patients	Prevalence of Diabetes (%)	p-Value	Average Age	Comment
Khamaisi, 2007 [18]	Israel	31	58	0.001	64.8	comparison BP-ONJ and BP-Treatment
Bocanegra-Perez, 2012 [22]	Spain	44	35	not calculated	64.2	
Fede, 2013 [26]	Italy	87	9.2	not significant	70.7	osteoporotic non-cancer patients
Anavi-Lev, 2013 [20]	Israel	52	41 *	0.02	74.5	comparison between iv and po BP-treatment; diabetes prevalence higher in po-group
Diniz-Freitas, 2012 [23]	Spain	20	20	not calculated	71.2	
Lazarovici, 2009 [24]	Israel	101	16	not calculated	63.5	
Watters, 2013 [21]	USA	154	24	0.05	64	only BP-ONJ-patients included, comparison between progressive disease and remission
Manfredi, 2011 [25]	Italy	25	16	not calculated	70.4	only patients with BP-treatment due to osteoporosis
Wilkinson, 2007 [29]						
Molcho, 2013 [27]						
present study, 2016						

Table 1. Unadjusted and adjusted HRs and 95% CIs for adverse outcomes among patients with a diagnosis of diabetes who were treated with intravenous bisphosphonates and followed for 12 or more months*

Diagnosis	Total No. of patients	No. of events†	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Any diabetes	865	7	0.65 (0.30 to 1.14)	0.65 (0.30 to 1.44)
Diabetes with complications	164	3	1.76 (0.56 to 5.58)	1.60 (0.48 to 5.31)

Rahimi-Nedjat NK. Dent J 2016, 4, 17

Wilkinson . *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:155-156

A partir de estos resultados no es claro que un diagnóstico de diabetes mellitus se asocie con la aparición de una ONMM debido a la medicación antirresortiva.

Por el contrario, la hiperglucemia, como un posible indicador de diabetes mal controlada, tiene un impacto significativo en la evolución de la ONMM.

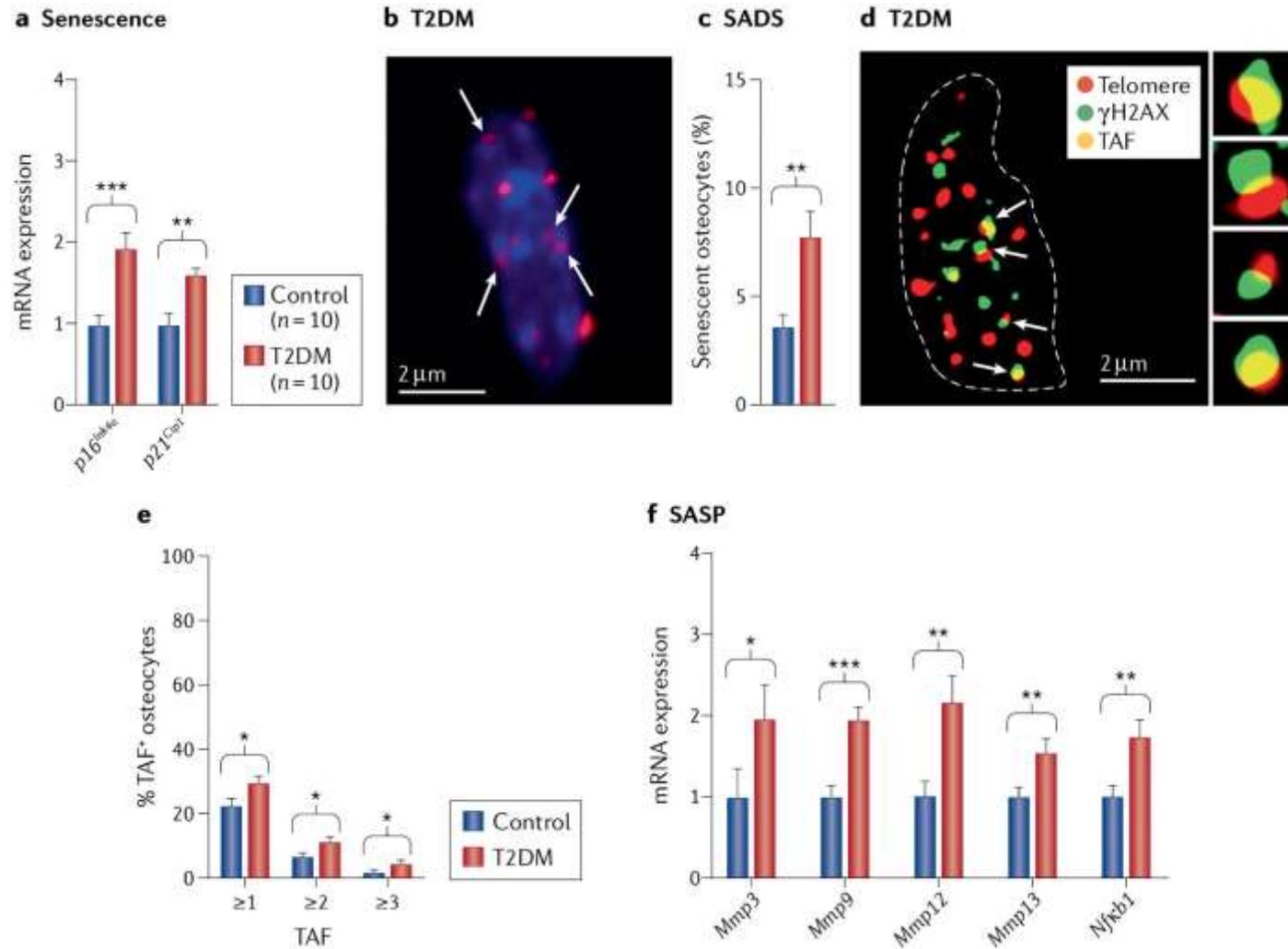
Table 1 – Biochemical parameters and TNF- α levels in non-fasting plasma from animals of all experimental groups.

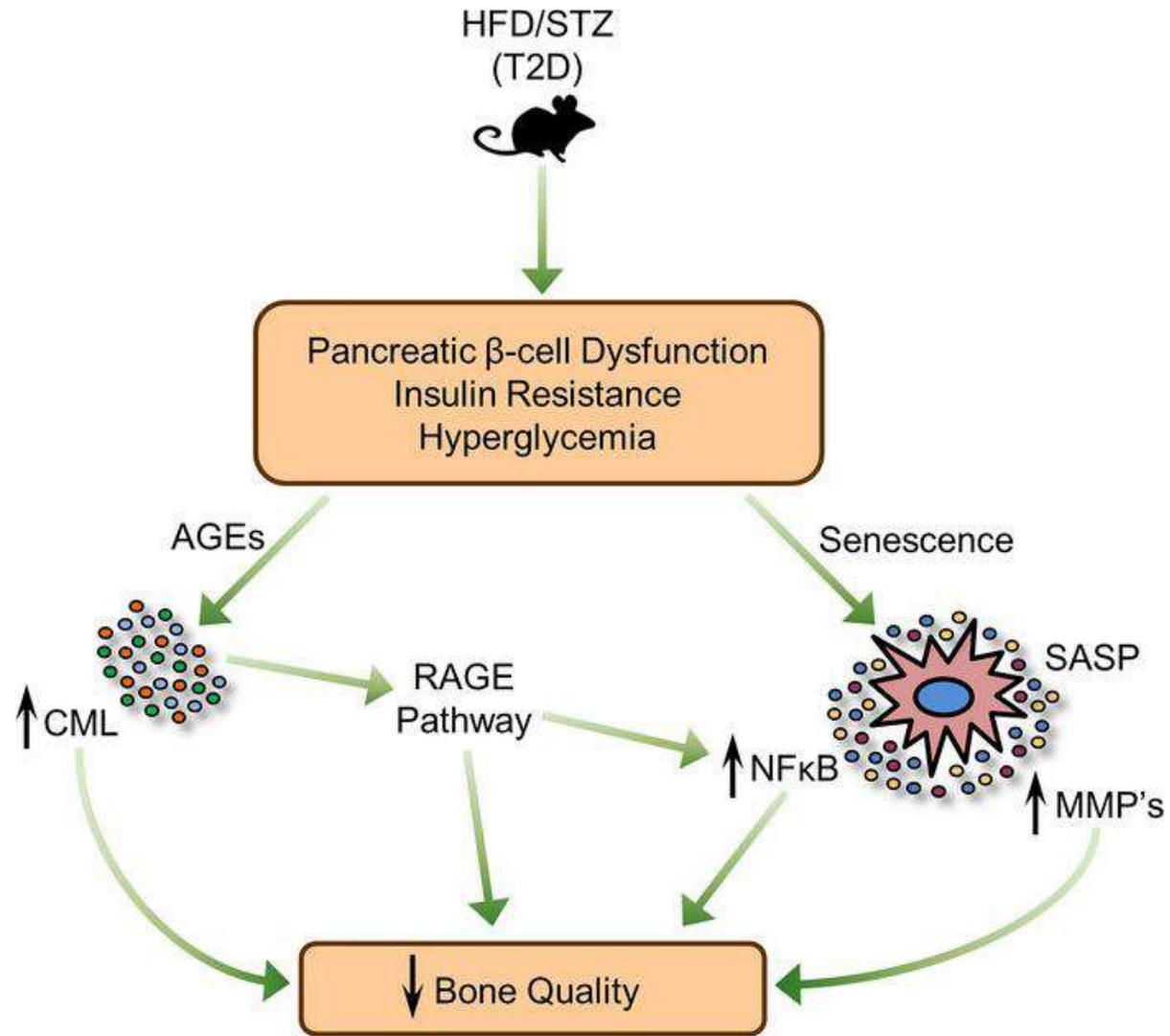
Parameter	C	M	D	D-M
Glucose [mg/dL]	165 \pm 6	181 \pm 9	453 \pm 40 ^{*,#}	309 \pm 19 ^{*,##,&}
Insulin [ng/mL]	1.26 \pm 0.17	1.09 \pm 0.30	0.45 \pm .06 ^{***}	0.37 \pm 0.12 ^{**,##}
Triglycerides [mg/dL]	62 \pm 7	54 \pm 4	252 \pm 25 ^{*,#}	128 \pm 19 ^{***,##,&}
Fructosamine [μ mol/L]	147 \pm 26	190 \pm 13	239 \pm 12 ^{**}	236 \pm 16 ^{**}
TNF- α [pg/mL]	24.7 \pm 1.8	22.4 \pm 2.7	123 \pm 9.0 ^{*,#}	96.9 \pm 8.6 ^{*,#,&&}

Results are expressed as the mean \pm SEM, n = 10.



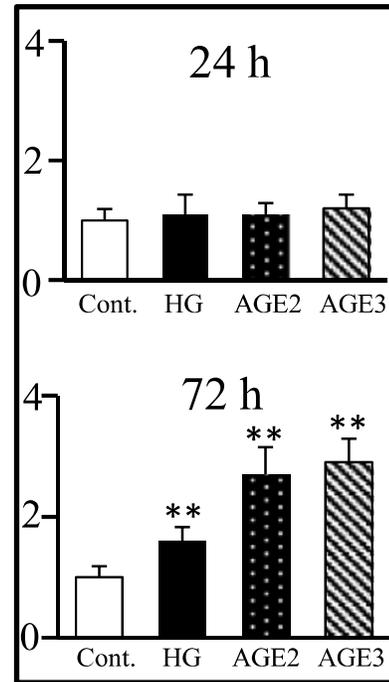
Accelerated osteocyte senescence and skeletal fragility in mice with type 2 diabetes



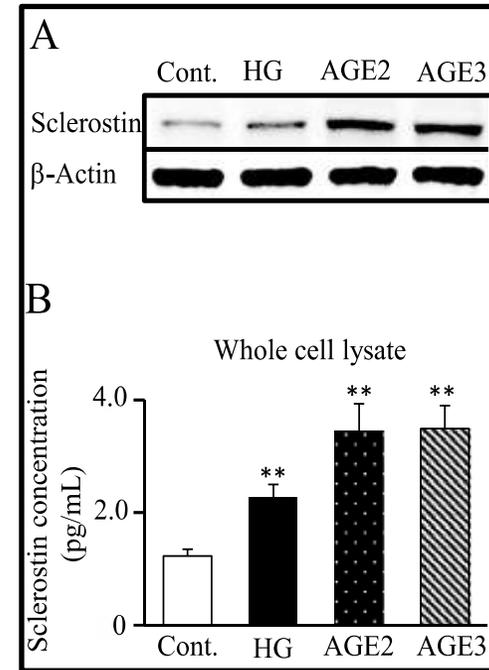


Efecto de los AGEs sobre osteocitos

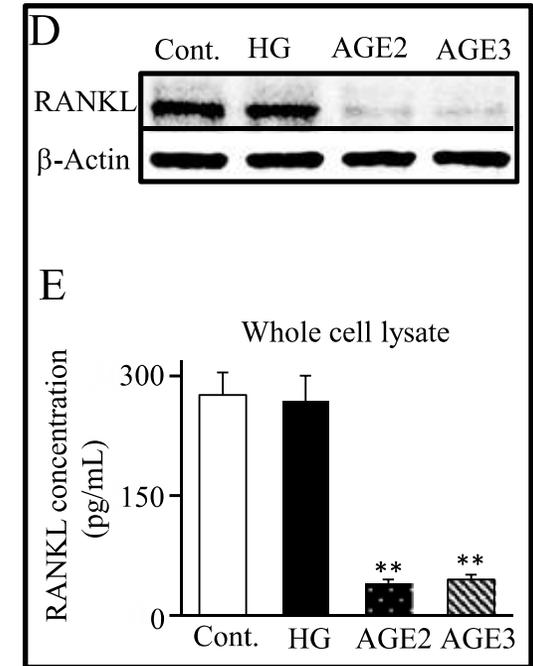
Tanaka KI. Biochem. Biophys. Res Commun. 2015



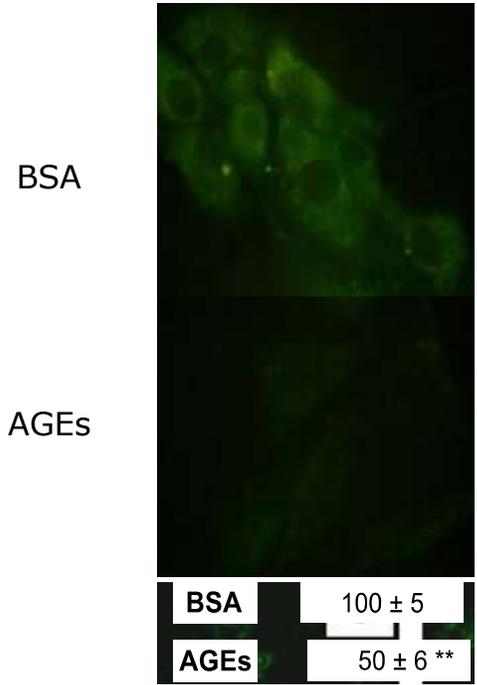
Apoptosis



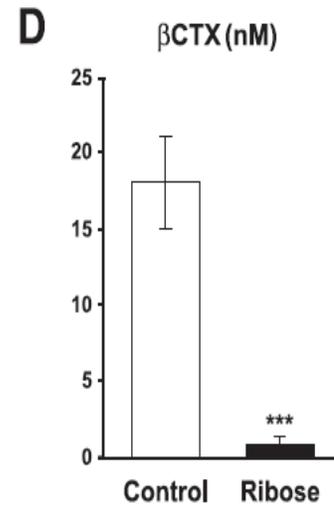
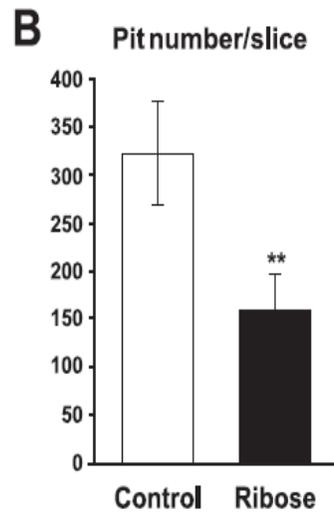
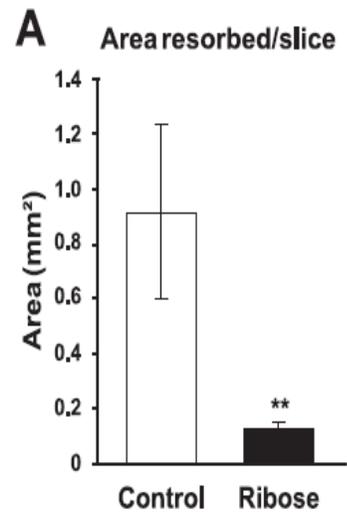
Esclerostina



RANKL



Expresión de RANKL



Efecto de AGEs sobre la actividad osteoclastica

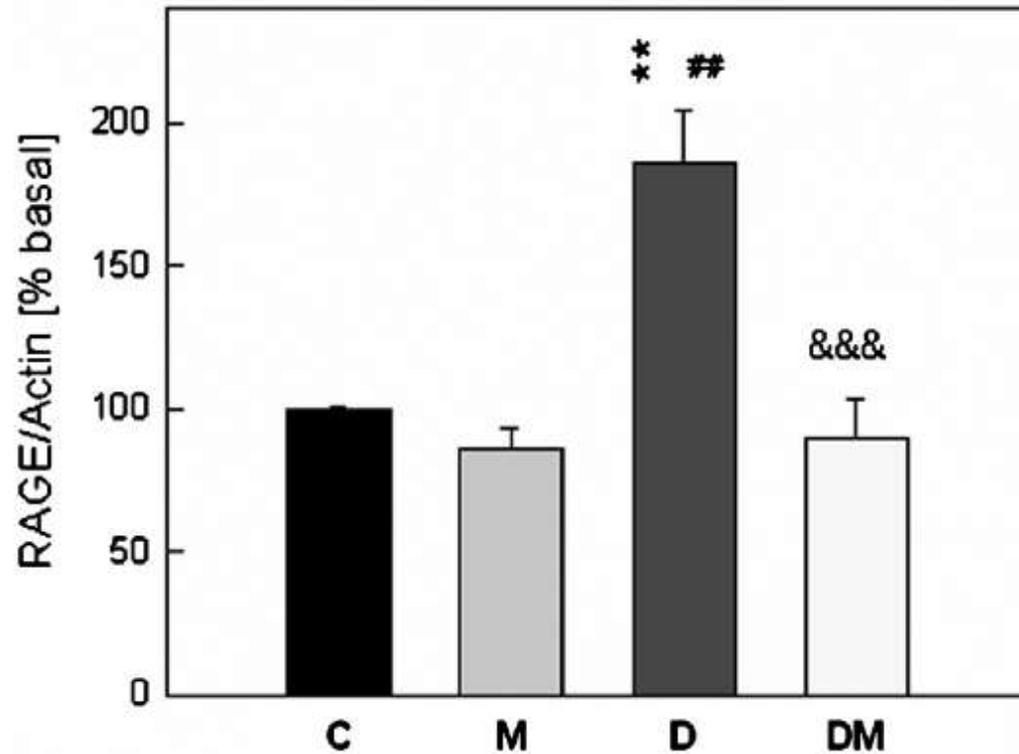
Valcourt U. J. Biol. Chem. 2007
 Gangoiti MV Rev. Arg. Endocr. Metab 2012

A

RAGE



Actin



Expresión de RAGE

Tolosa MJ. Diab Res Clin Pract
2017 ;101:177



Journal of Pathology

J Pathol 2016; **238**: 470–482

Published online 31 December 2015 in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/path.4674

ORIGINAL PAPER

Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway

Chen-Yuan Chiu,^{1†} Rong-Sen Yang,^{2†} Meei-Ling Sheu,^{3†} Ding-Cheng Chan,^{4†} Ting-Hua Yang,⁵ Keh-Sung Tsai,⁶ Chih-Kang Chiang^{1,7*} and Shing-Hwa Liu^{1,8,9*}

¿Cómo afecta la
diabetes el riesgo
de fractura?

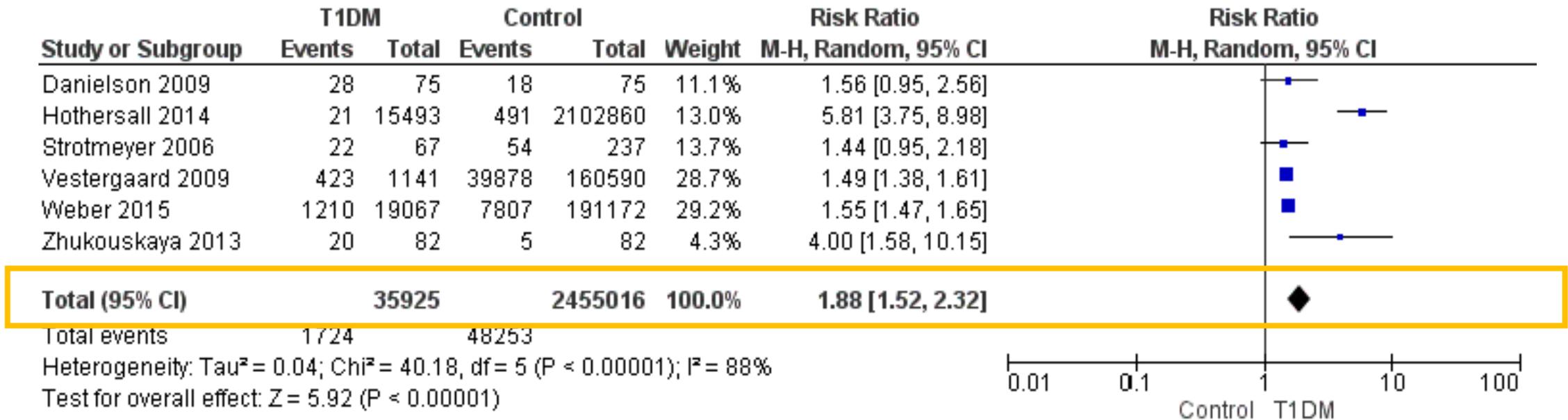
Riesgo de Fractura y diabetes



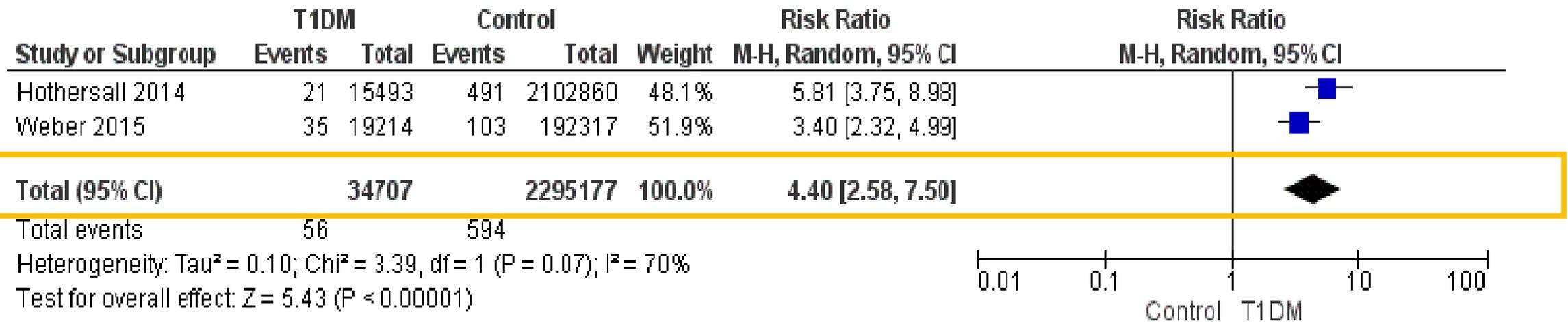
Panorama clínico de la osteopatía diabética: la interacción entre la salud metabólica y esquelética

¿Qué pasa con el
riesgo de fractura en
los pacientes
diabéticos?

DT1 y riesgo de fracturas

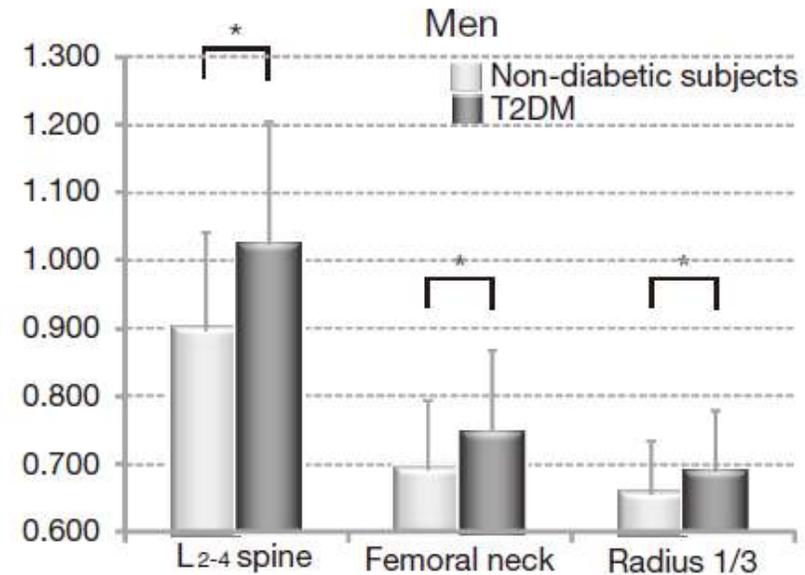
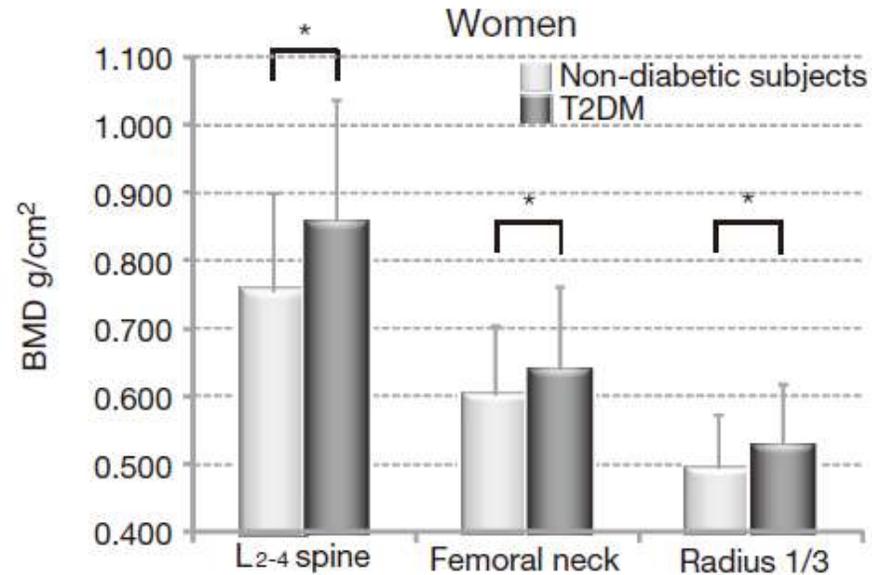


DT1 y riesgo de fractura de cadera

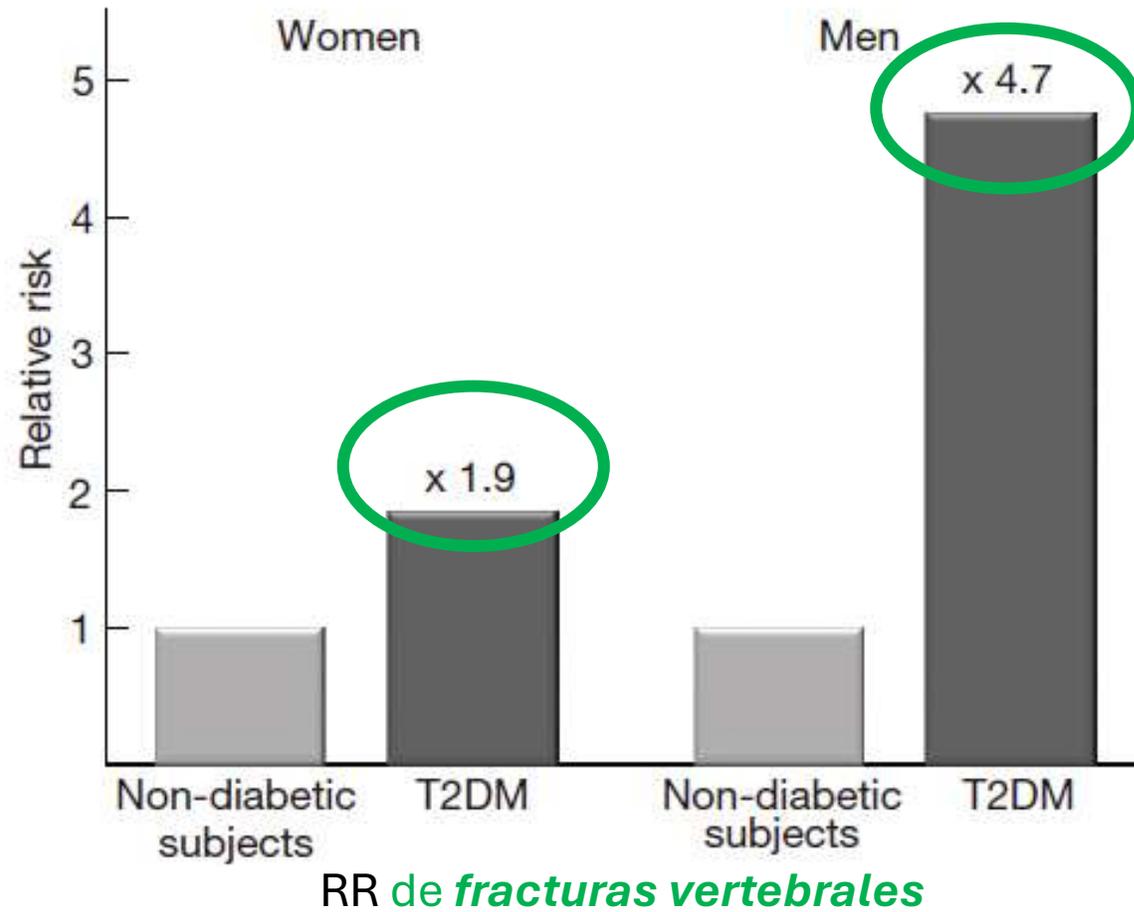


¿Qué pasa con el riesgo
de fractura en los
pacientes diabéticos tipo
2?

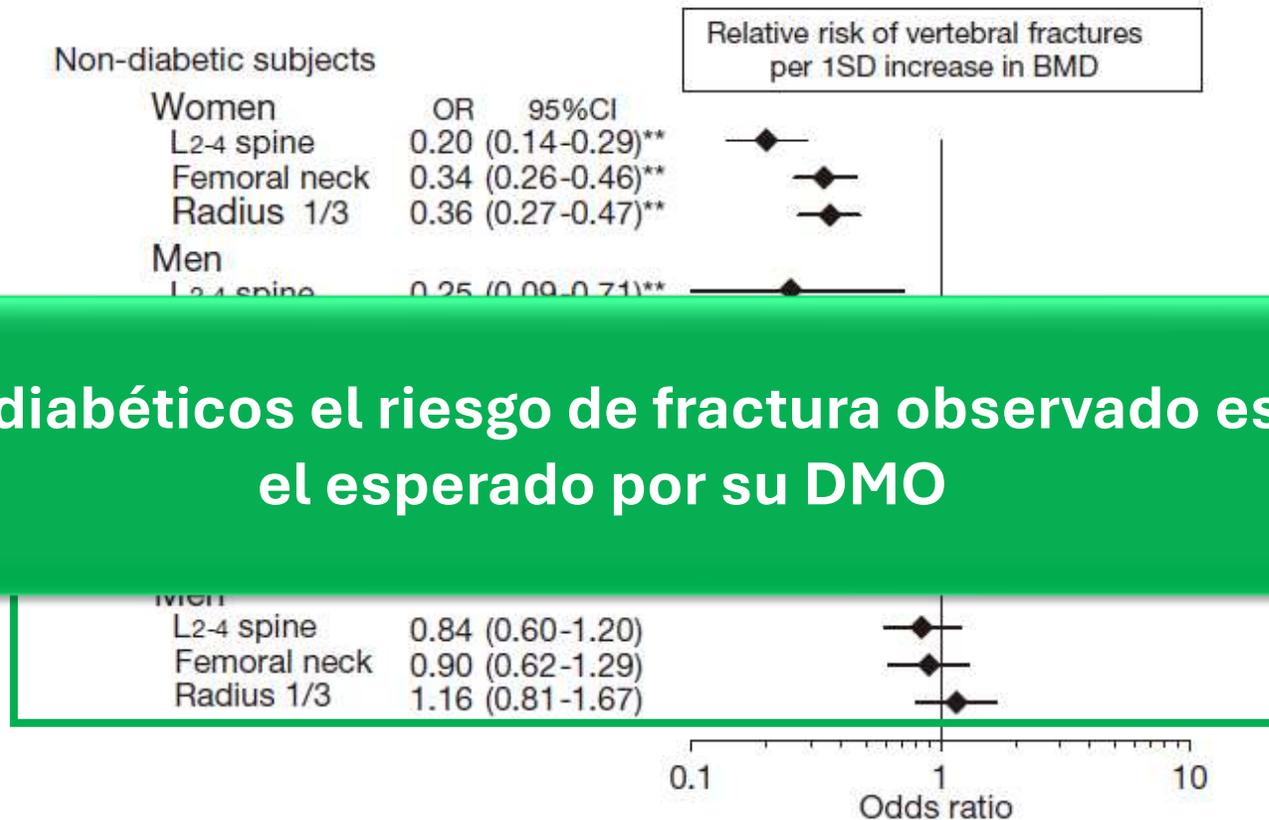
DMO en sujetos no diabéticos y en pacientes con DT2



Sin embargo

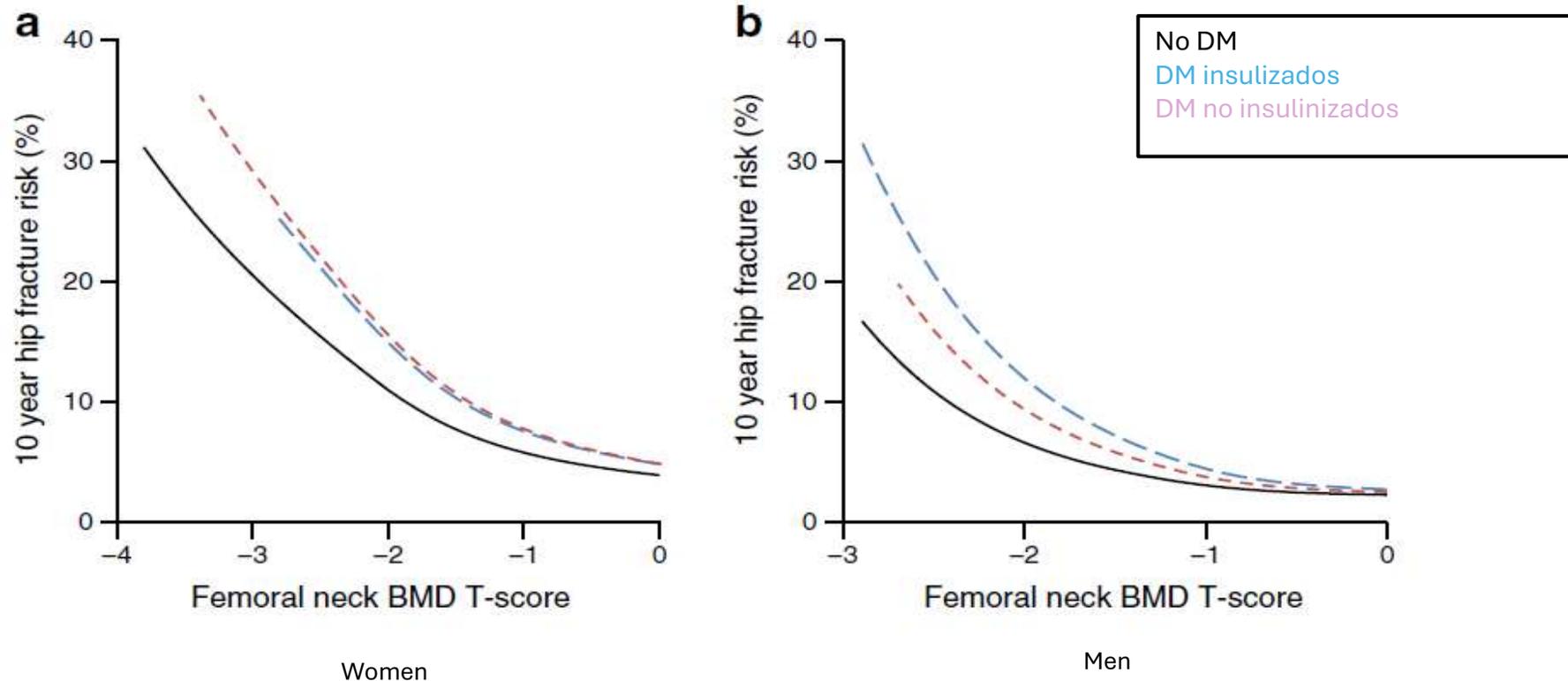


RR de fractura vertebral por cada 1DS de aumento de la DMO en individuos no diabéticos y pacientes DT2



En pacientes diabéticos el riesgo de fractura observado es mayor que el esperado por su DMO

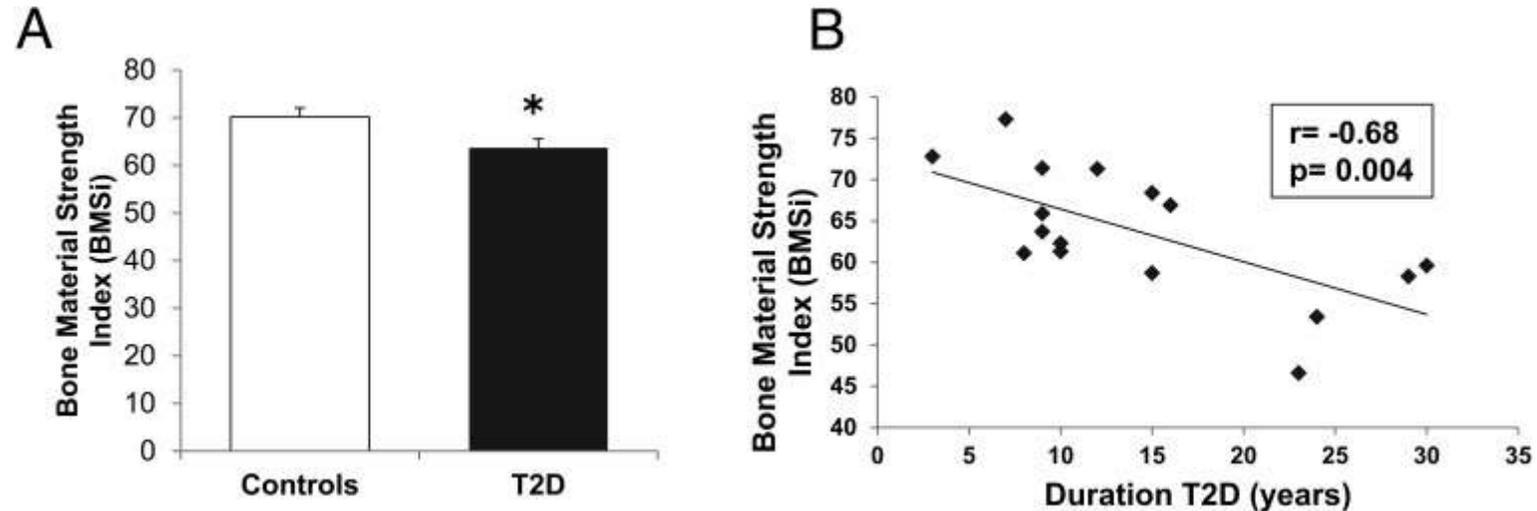
Relación entre riesgo de fractura de cadera y t-score de DMO en cuello femoral en mujeres y hombres con y sin DT2



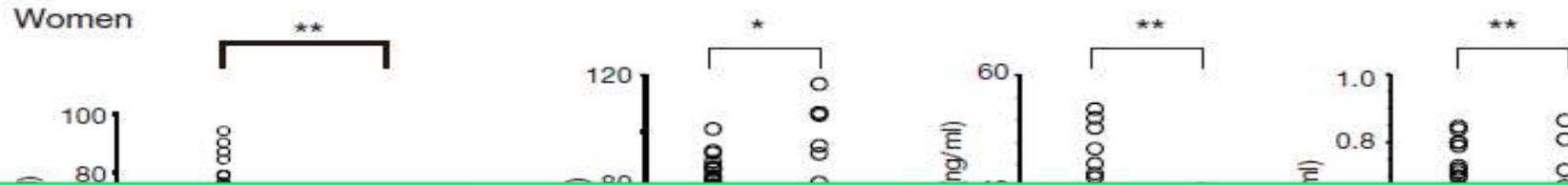
Para cada valor de t-score, las mujeres y hombres con DT2 presentaron un mayor riesgo de fractura que las no DT2

Por lo tanto, el riesgo de fractura observado es mayor que el estimado por la DMO de estos pacientes, sugiriendo que mecanismos fisiopatológicos que **no pueden ser evaluados por la DMO** serían responsables de la fragilidad ósea de los pacientes diabéticos

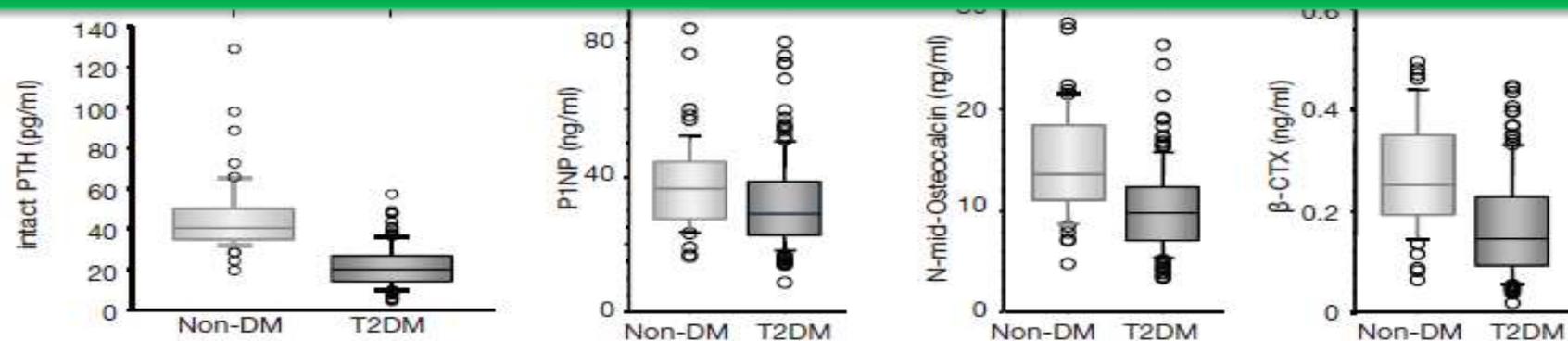
Índice de resistencia del material óseo (BMSI) en DT2 y duración de la DT2

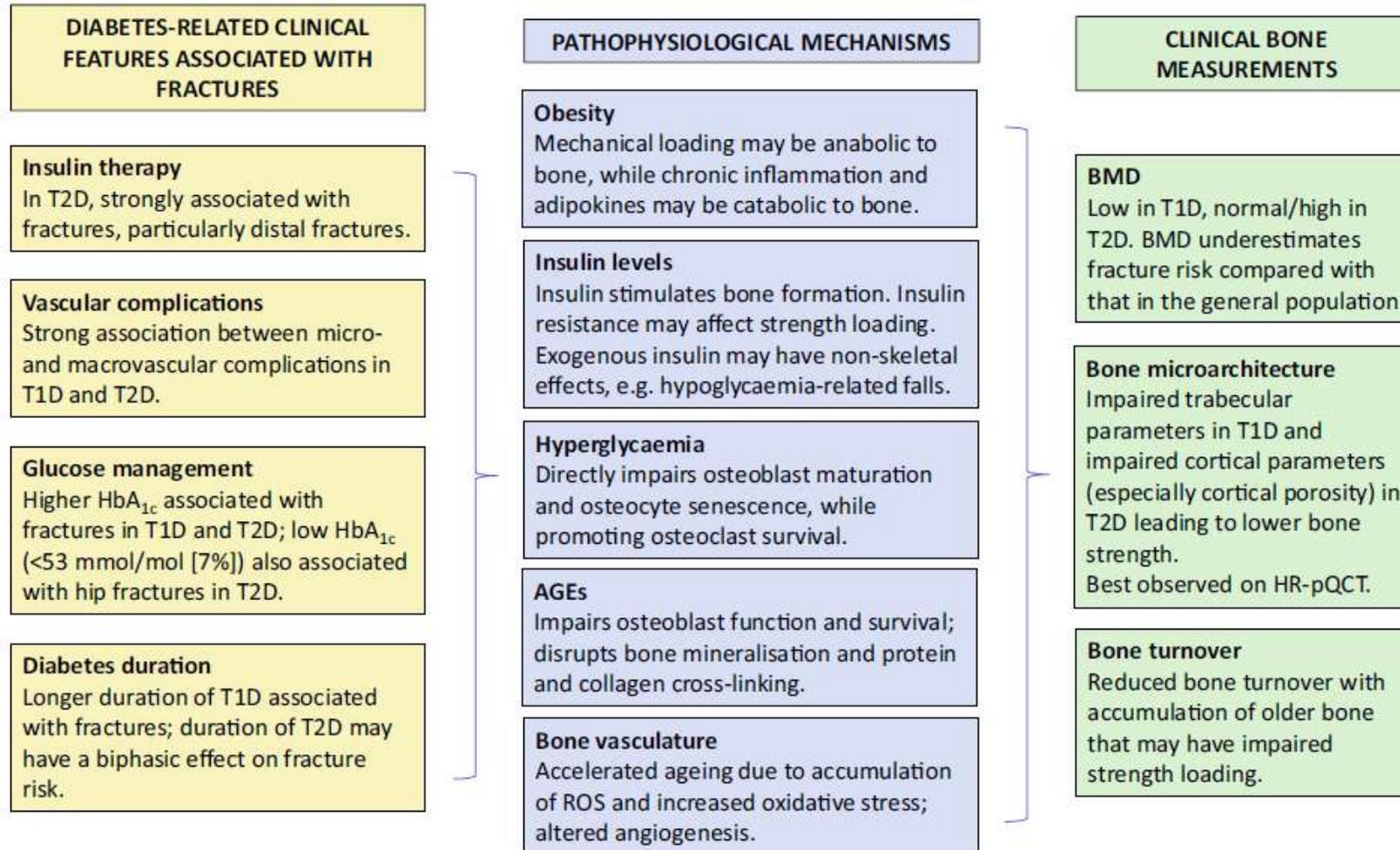


Comparación de los valores de PTH intacta y marcadores metabólicos óseos entre sujetos no diabéticos y pacientes con DT2



La osteopatía diabética es una enfermedad ósea de bajo recambio





Diabetes y hueso

El aumento del riesgo de fractura es una complicación reconocida de la diabetes, en la DT1 con un **RR 4.93** (3.06-7.75) de fractura de cadera y **1.92**(0.92-3.99) de fractura no vertebral y en la DT2, RR **1.33** (1.19-1.149) en el riesgo de fractura de cadera y **1.19** (1.11-1.28) de fractura no vertebral en comparación con aquellos sin diabetes.

(Vilaca T. Bone. 2020;137:115457)



El mayor riesgo de fractura en la diabetes tipo 2 se asocia con una densidad mineral ósea (DMO) normal o ligeramente aumentada.

(Vestergaard P. Osteoporos Int. 2007;18(4):427-444)



Tanto los marcadores de formación como de reabsorción ósea son más bajos que en individuos no diabéticos y los niveles circulantes de esclerostina se encuentran elevados (Hygum K. Eur J Endocrinol. 2017;176(3):R137-R157)

Los datos de los marcadores bioquímicos nos muestran que ésta es una patología de bajo recambio

El riesgo de fractura observado es mayor que el estimado por la DMO de estos pacientes, sugiriendo que mecanismos fisiopatológicos que **no pueden ser evaluados por la DMO** serían responsables de la fragilidad ósea de los pacientes diabéticos

Estratificación del riesgo de fracturas en pacientes con diabetes tipo 2

Antecedente de fractura previa

Densidad ósea > -2

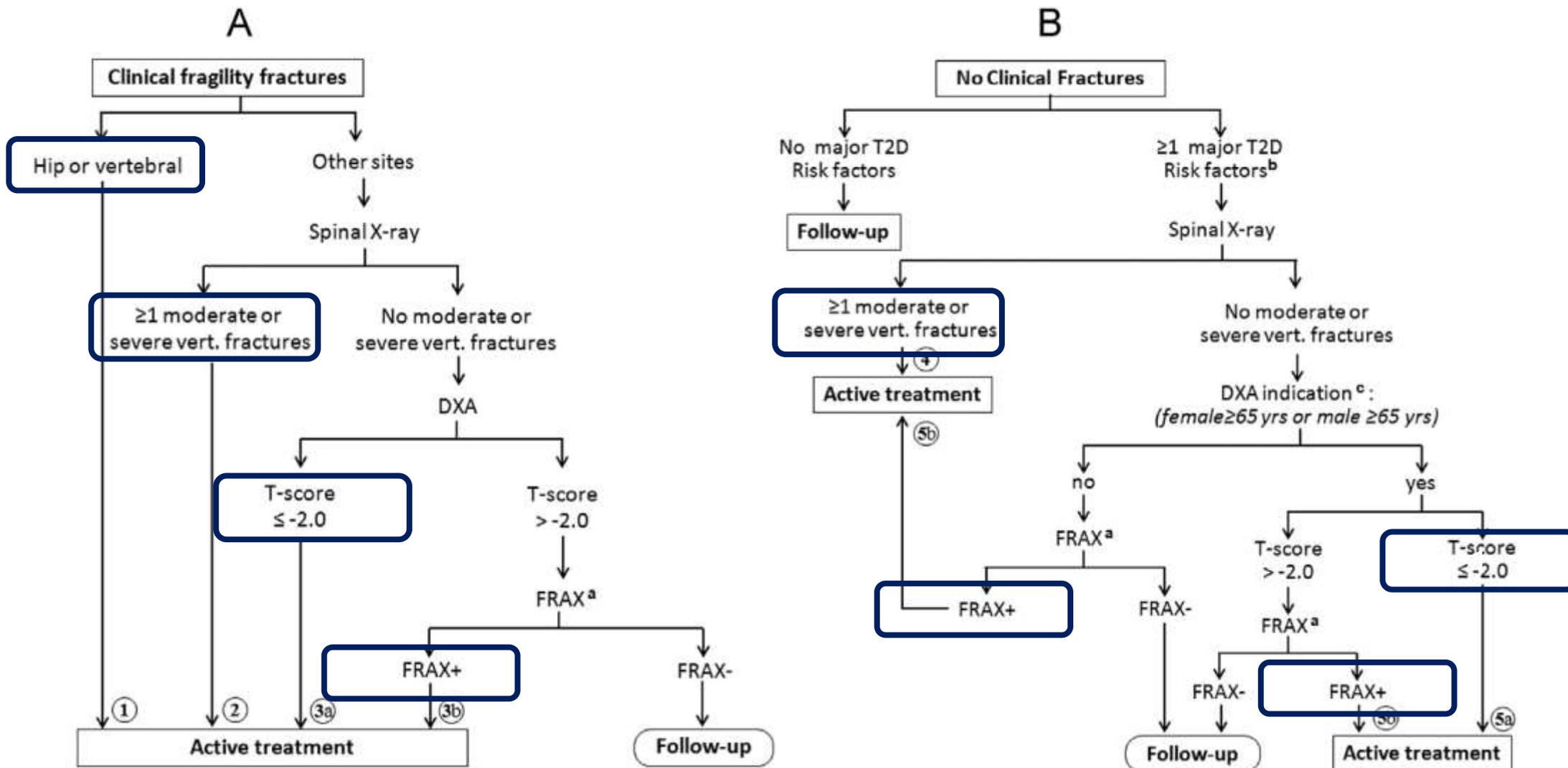
Factores de riesgo (FRAX)

- FRAX se calculará sin densidad mineral ósea y con artritis reumatoide como factor de riesgo sustituto de diabetes.

Factores de riesgo de fractura de diabetes tipo 2:

- **duración de la diabetes > 10 años**
- **tratamiento con insulina y/o tiazolidinediona**
- **complicaciones crónicas de la diabetes**
- **niveles persistentes de HbA1c superiores al 8% durante al menos 1 año**

Algoritmo diagnóstico y recomendación terapéutica

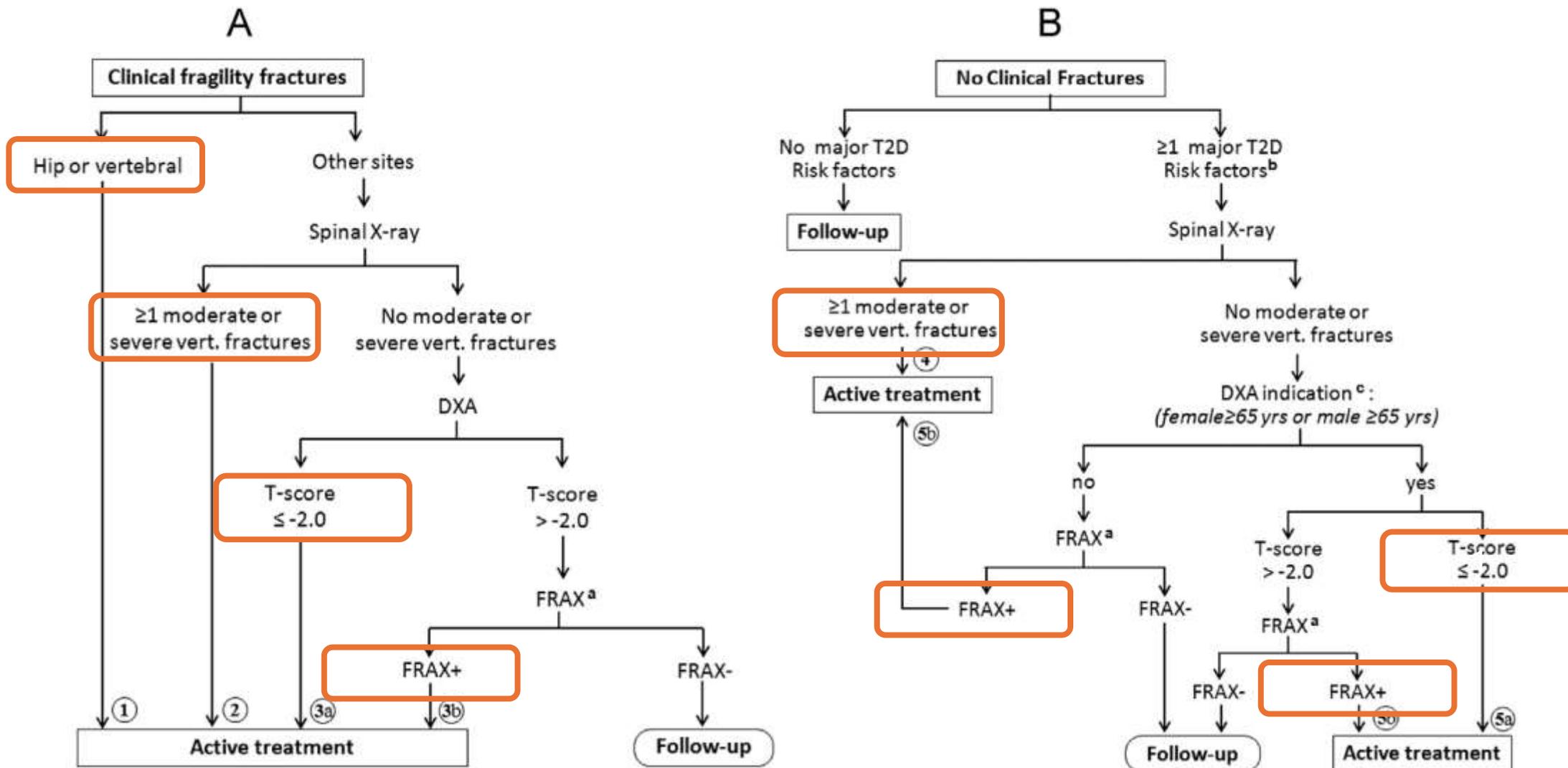


	Alendronato	Ibandronato	Risedronato	Zoledrónico	Denosumab
Dosis y vía de administración	70 mg/ semana Oral	150 mg/ mes Oral 3 mg/trimestral IV	150 mg/mes Oral	5 mg/año IV	60 mg c 6 m
DMO CL y Cadera	↑	↑	↑	↑	↑
Marcadores de recambio	↓	↓	↓	↓	↓
Fractura vertebral	47%	50%	41%	70%	68%
Fractura no vertebral	48%	69%	27%	25%	20%
Fractura de cadera	50%	ND	40-60%	41%	40%

Adaptado de Schurman L. Medicina (Buenos Aires) 2017; 77:46-60

Dado el bajo recambio óseo observado en los pacientes diabéticos, surge la preocupación de que las terapias antirresortivas, que suprimen el recambio óseo, puedan no ser tan efectivas para prevenir la pérdida ósea y las fracturas

Algoritmo diagnóstico y recomendación terapéutica



Contribución muscular al deterioro esquelético en la diabetes

Palermo A. Calcif Tissue Int. 2017
100(2):122-132

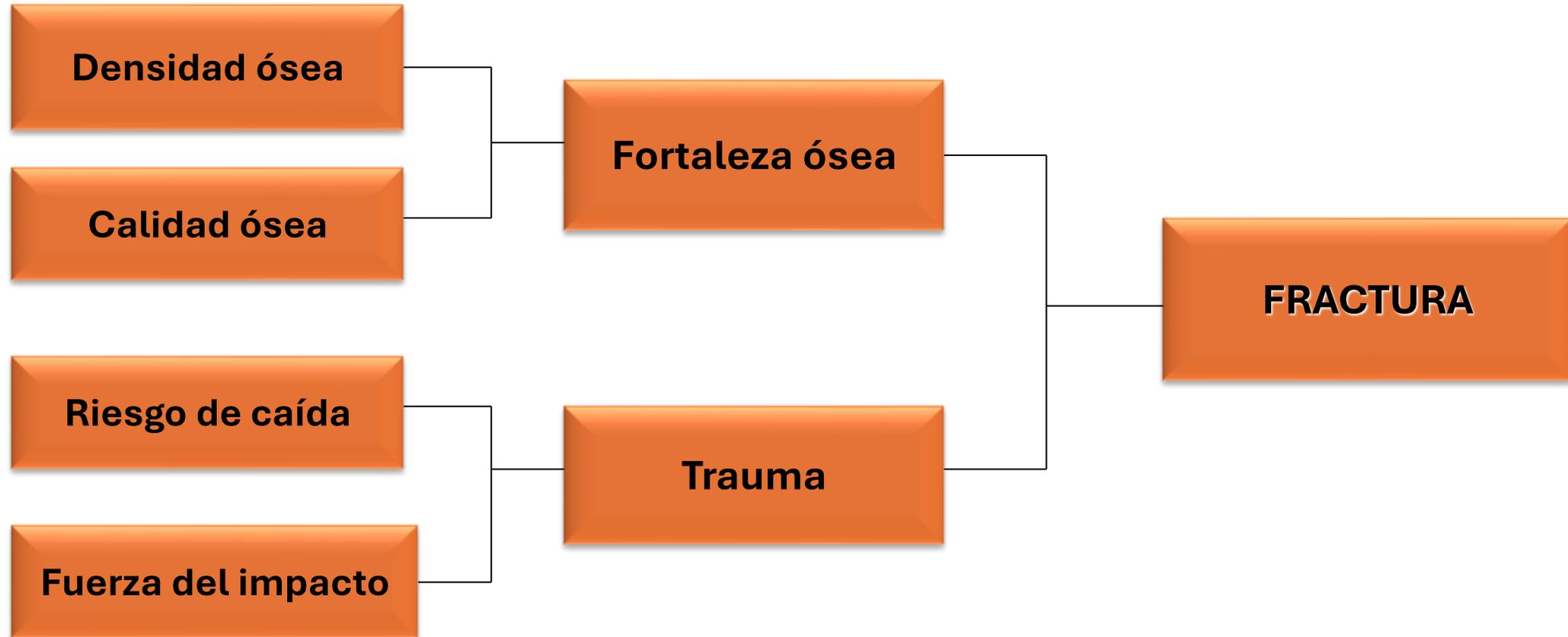
- En DT1, la miopatía diabética se caracteriza por la reducción del número de fibras, de la fuerza muscular y una alterada diferenciación de las células progenitoras hacia el linaje miogénico.
- Se ha estimado que el riesgo de desarrollar sarcopenia es tres veces mayor en los sujetos con DT2 en comparación con los sujetos no diabéticos después de ajustar por diferentes factores de riesgo.
- Una reducción de la secreción de insulina endógena, la resistencia su acción y un estado de inflamación crónica pueden conducir a sarcopenia
- El deterioro muscular y la menor fuerza muscular inducida por la diabetes pueden aumentar el riesgo de caídas

Vascularización ósea

Lecka-Czernick B.
Diabetologia 2017,
60:1163-1169

- La reducción del flujo sanguíneo y el deterioro de la formación de nuevos vasos pueden provocar una disminución de la formación de osteoblastos, una disminución de la actividad de remodelación ósea y, en consecuencia, una disminución de la calidad ósea y un retraso en la consolidación de fracturas.
- Se ha demostrado que la presencia de enfermedad microvascular correlaciona con un aumento de fracturas en la DT1 y déficits en el hueso cortical en personas con DT2, en comparación con personas sin enfermedad microvascular.

Riesgo de Fractura



Diabetes y riesgo de fractura

Disminución de la fortaleza ósea

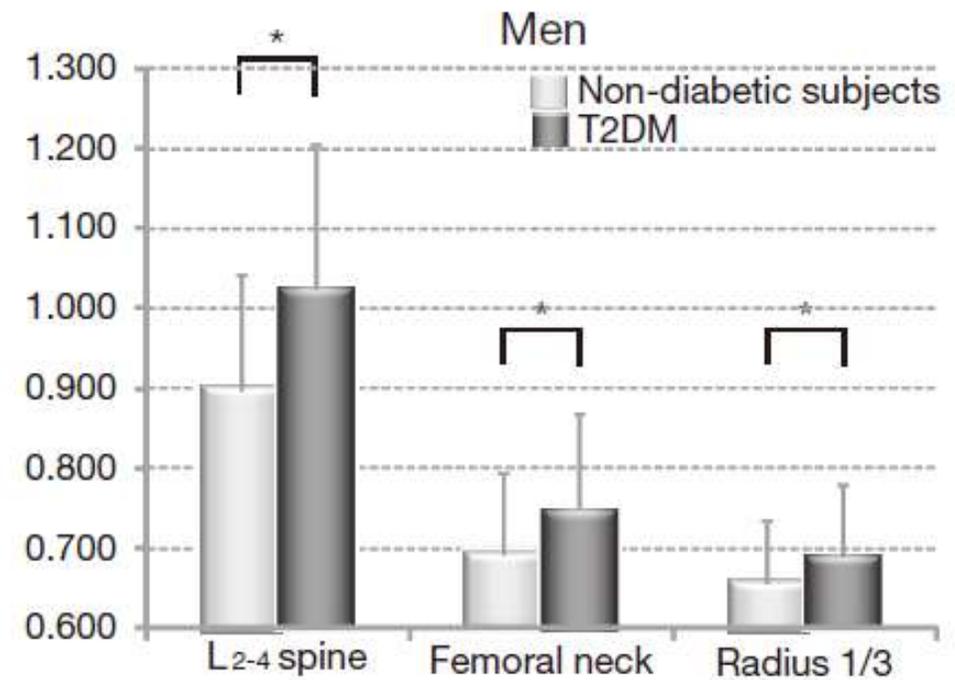
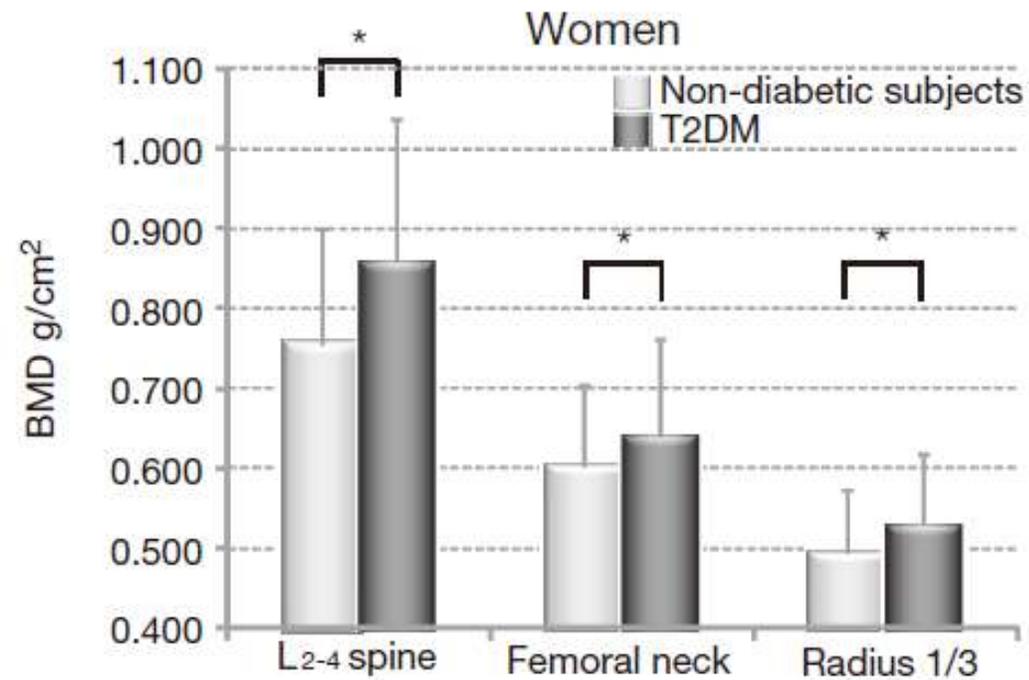
- Alterando la **cantidad** de tejido óseo: modificando la proliferación, diferenciación y muerte de células óseas.
- Alterando la **calidad** del tejido óseo: AGE-colágeno óseo o una tasa anormal de recambio altere la estructura del tejido, disminuyendo su elasticidad y flexibilidad del tejido volviéndolo más frágil.

Aumento del riesgo de caídas

- Por trastornos visuales asociados a retinopatía y cataratas
- Por episodios de hipoglucemia
- Por neuropatía – vasculopatía
- Sarcopenia

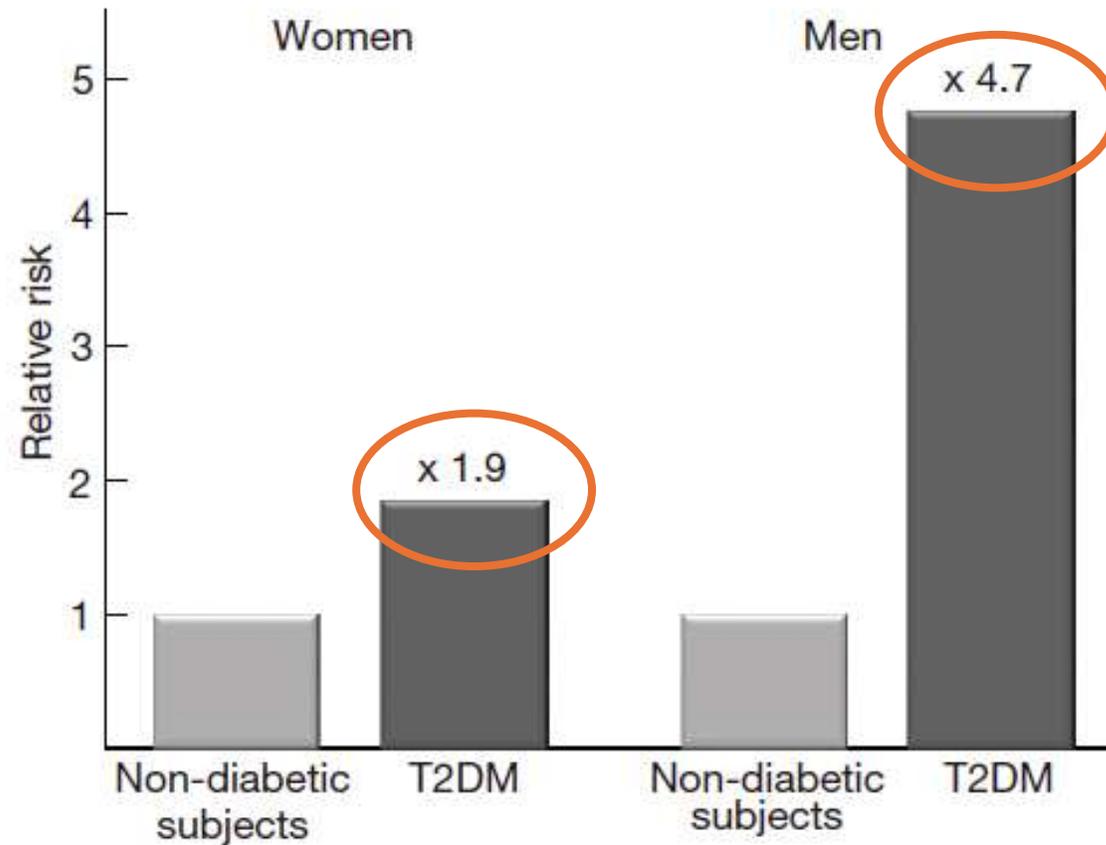
DMO en sujetos no diabéticos y en pacientes con DT2

Yamamoto M. J Bone Miner Res 2009, 24:702-709



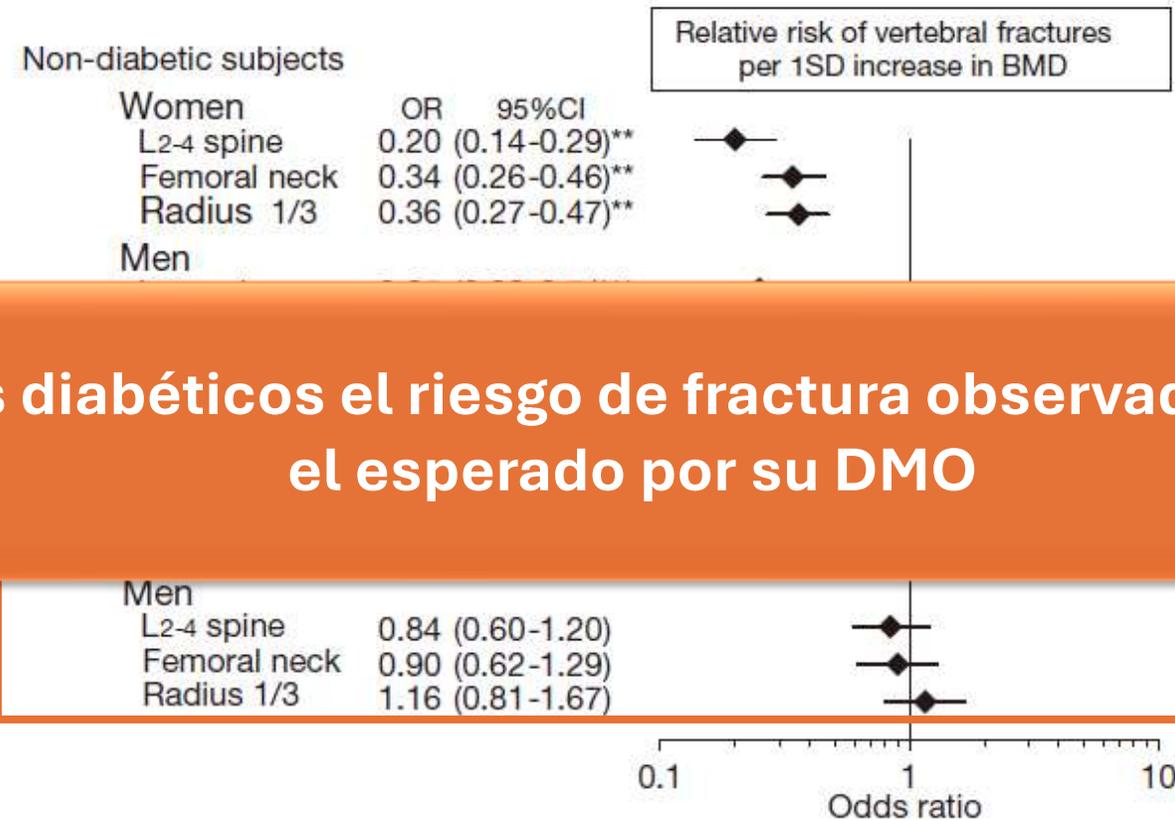
Sin embargo

Yamamoto M. J Bone Miner Res 2009, 24:702-709

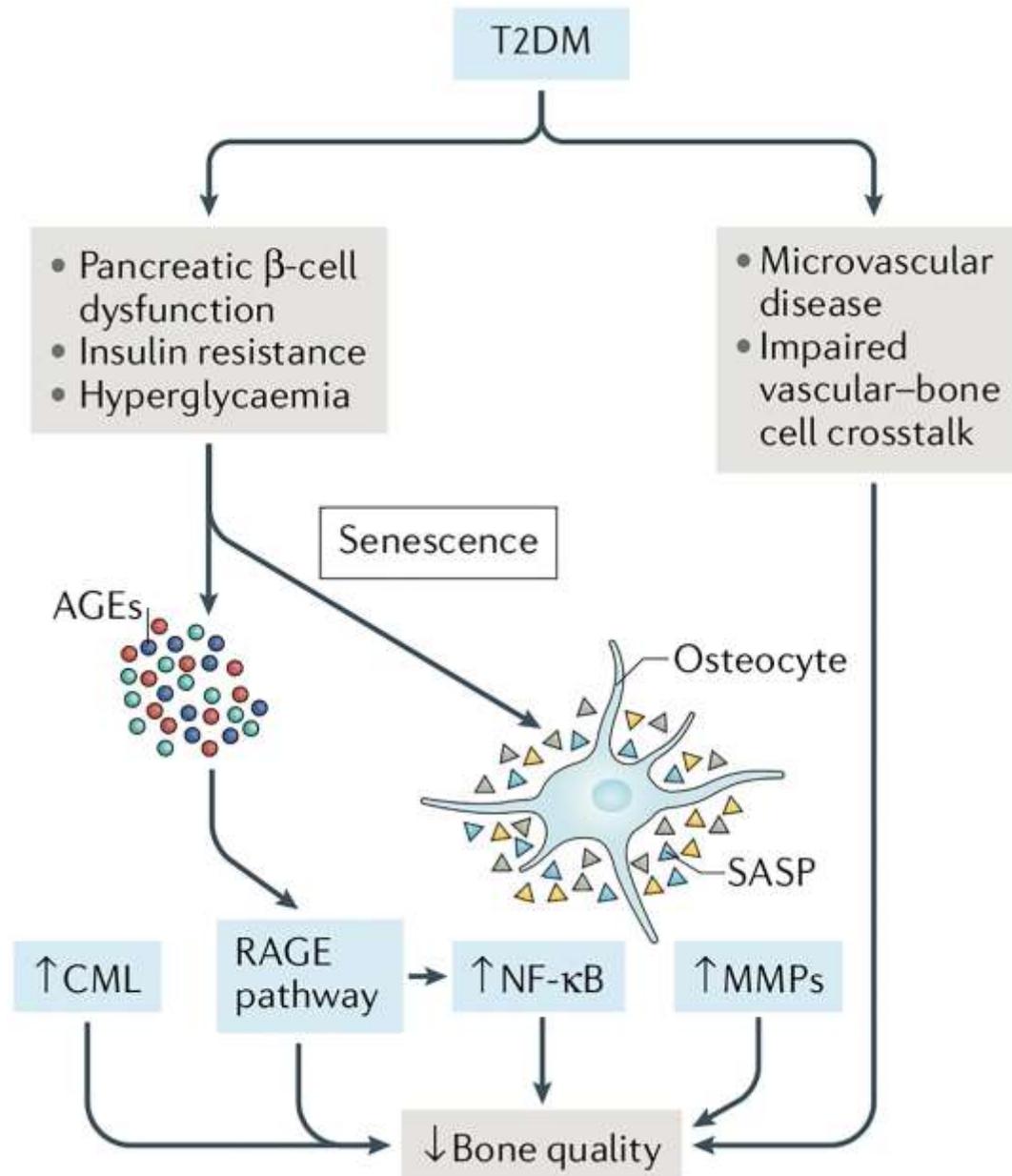


RR de fractura vertebral por cada 1DS de aumento de la DMO en individuos no diabéticos y pacientes DT2

Yamamoto M. J Bone Miner Res 2009, 24:702-709



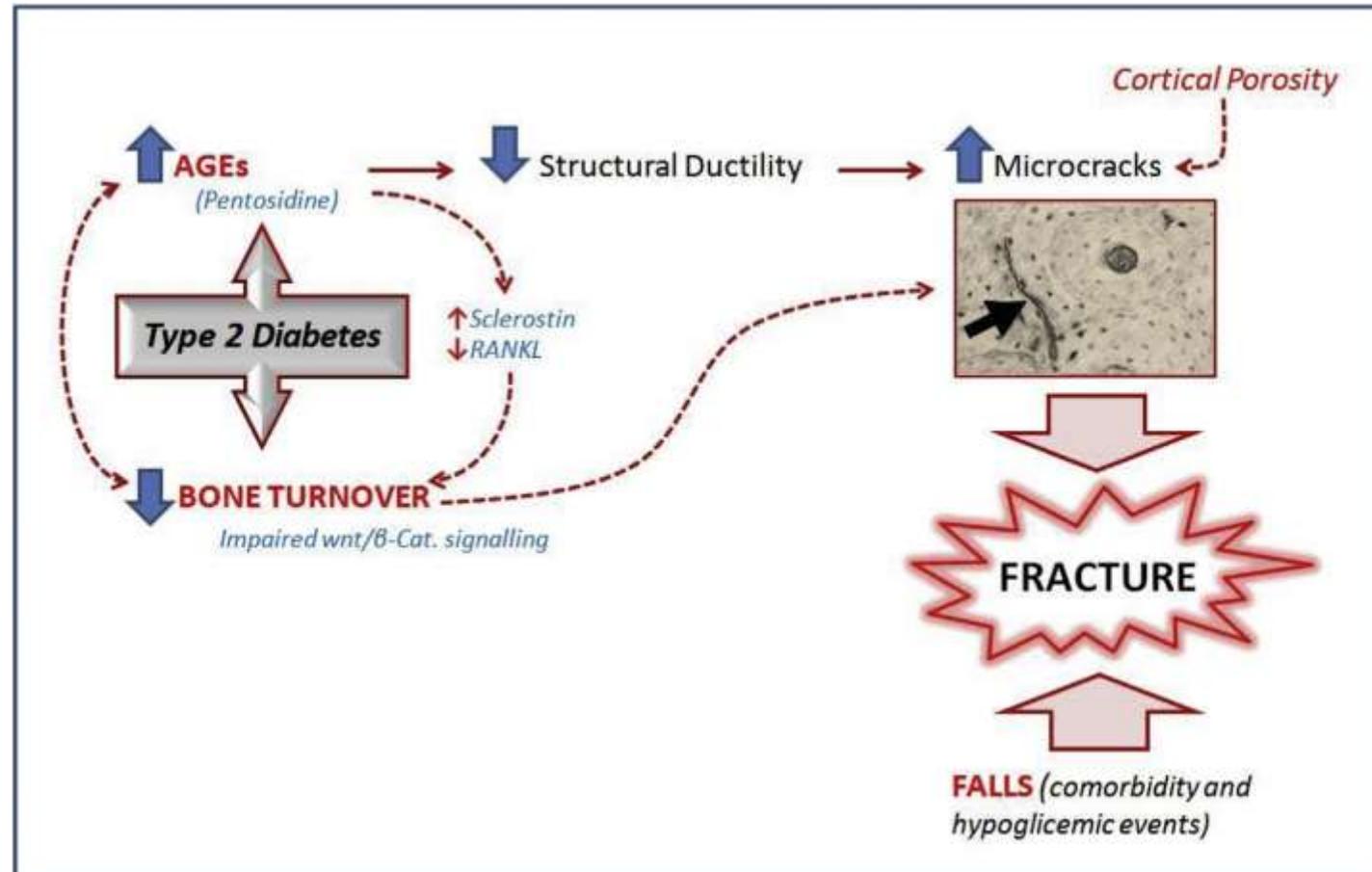
En pacientes diabéticos el riesgo de fractura observado es mayor que el esperado por su DMO



Dado el bajo recambio óseo observado en los pacientes diabéticos, surge la preocupación de que las terapias antirresortivas, que suprimen el recambio óseo, puedan no ser tan efectivas para prevenir la pérdida ósea y las fracturas

En resumen

- Chiodini I. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2021 31: 2210-2233



- Epidemiología de las fracturas en pacientes diabéticos
- Características clínicas de la diabetes asociadas a fragilidad esquelética
- Fisiopatología de la fragilidad ósea en individuos diabéticos
- Herramientas diagnósticas
- Manejo terapéutico sugerido

Por lo tanto, el riesgo de fractura observado es mayor que el estimado por la DMO de estos pacientes, sugiriendo que mecanismos fisiopatológicos que **no pueden ser evaluados por la DMO** serían responsables de la fragilidad ósea de los pacientes diabéticos