

# Impacto de la Diabetes Mellitus en la Masa Ósea

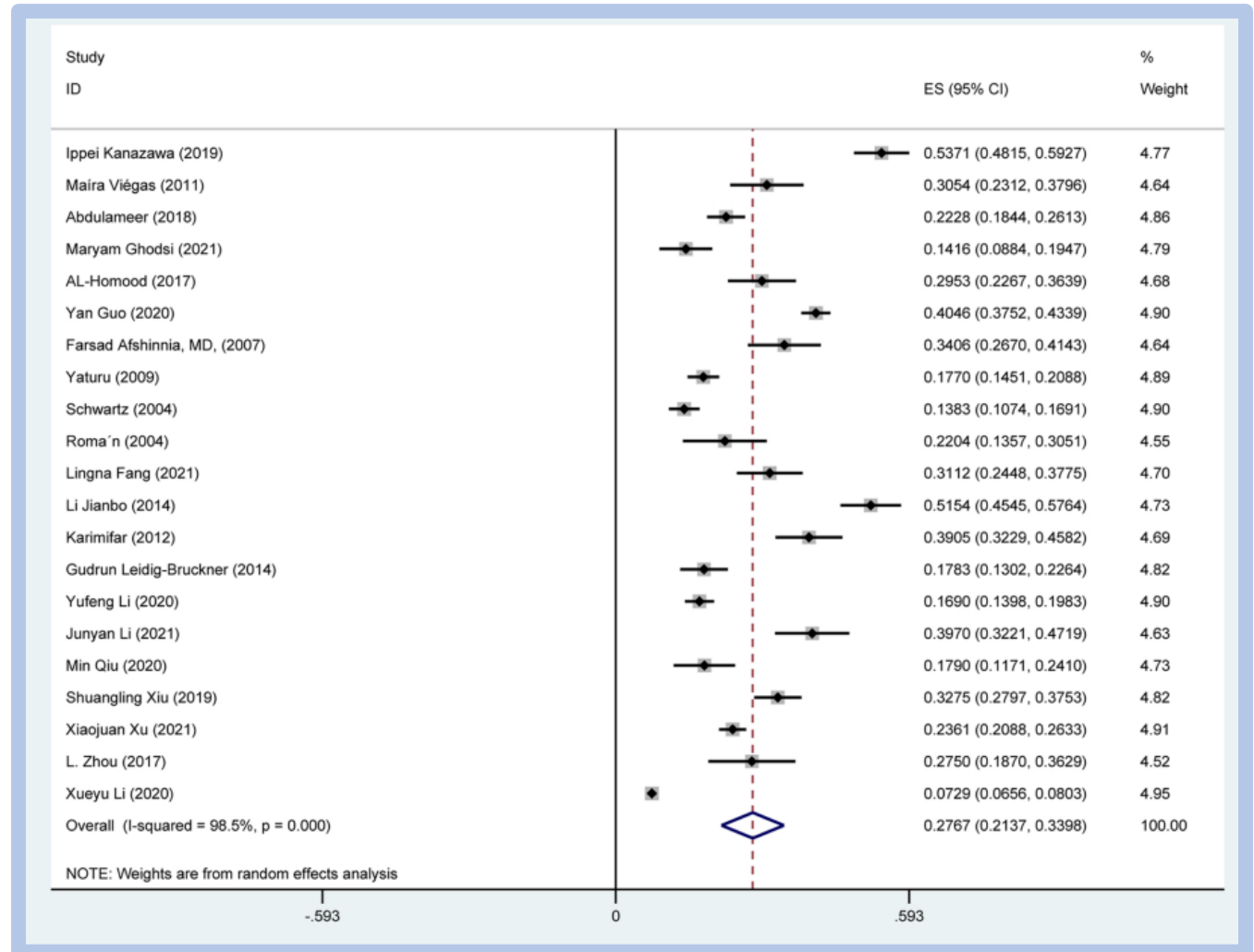


**DR. EUGENIO ARTEAGA**  
Departamento de Endocrinología  
Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile

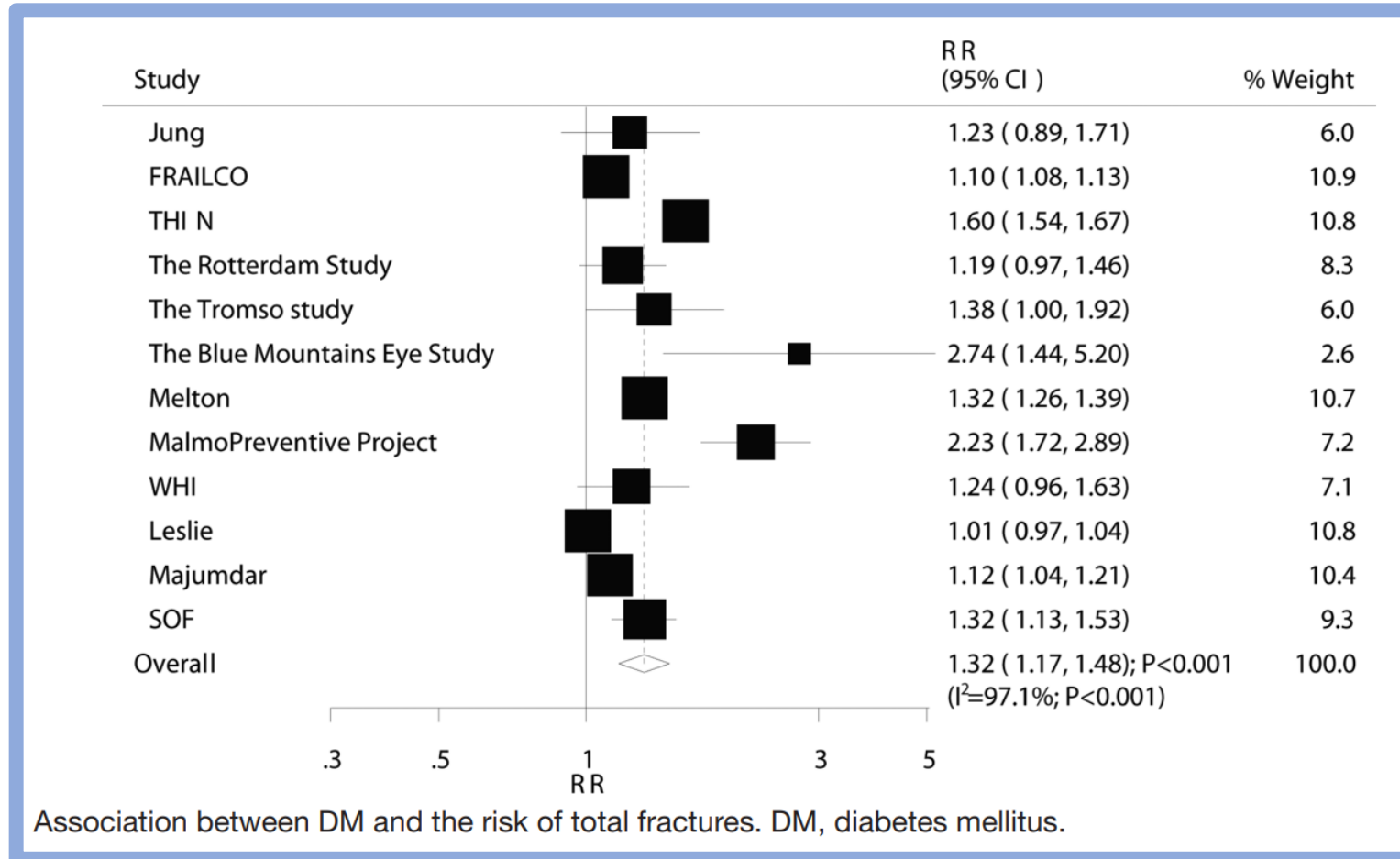
**Declaro no tener conflictos de interés**

# Prevalencia de Fracturas en DM: Meta-análisis

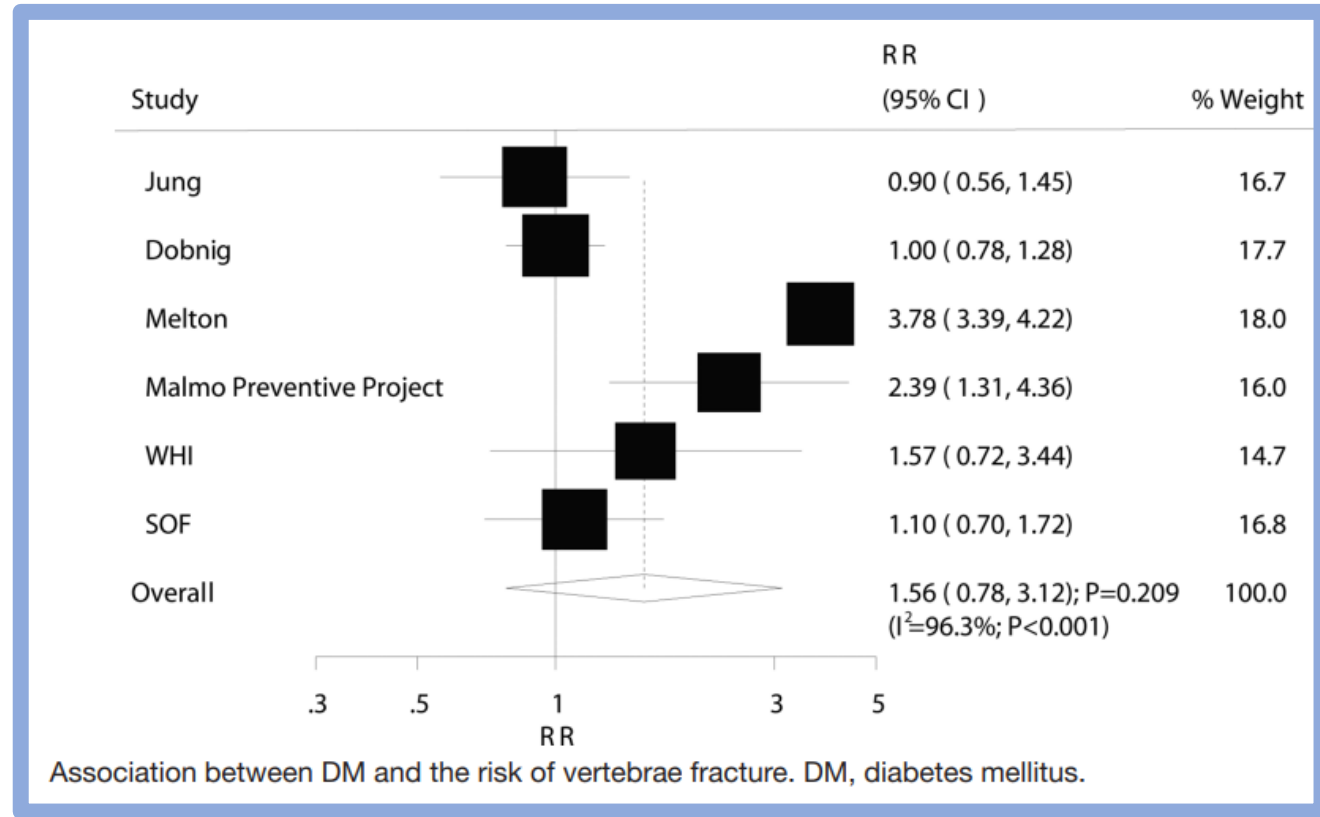
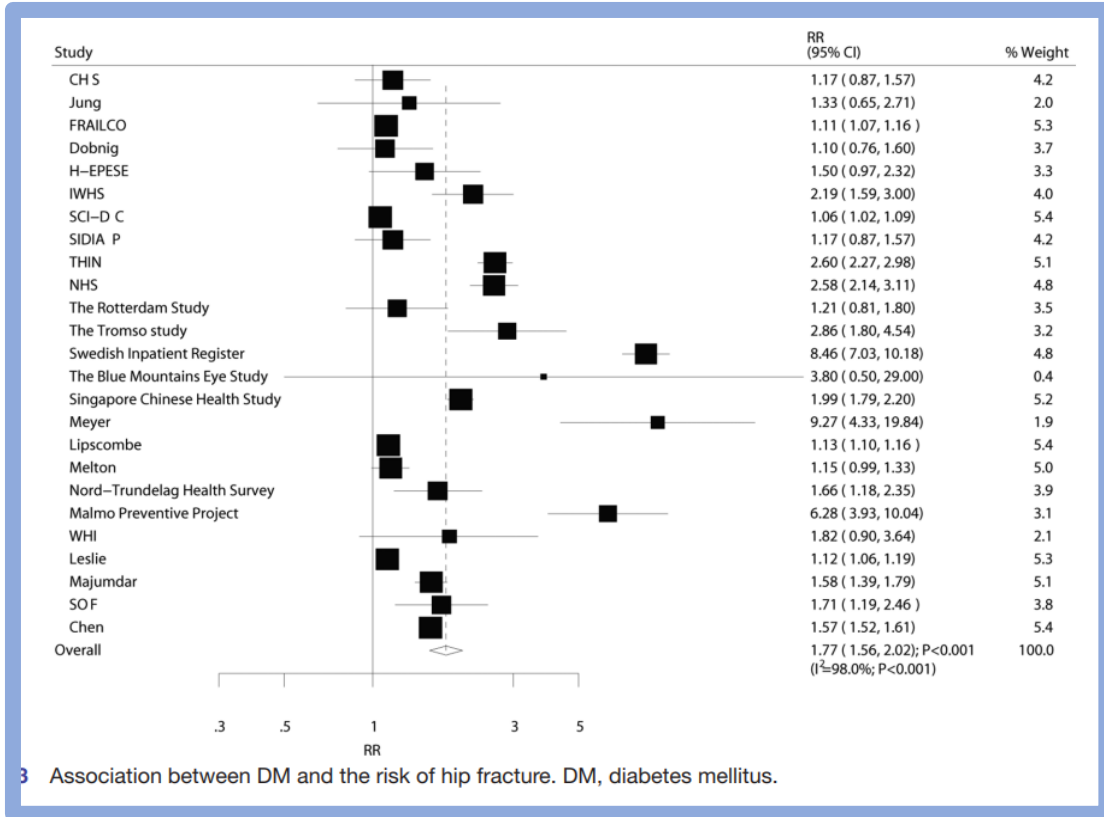
Prevalencia agrupada de **27.67%** (95% CI 21.37-33.98%) de osteoporosis en 21 estudios que comprometen a 11,603 pacientes con DM2



# Riesgo de Fracturas Totales en DM: Meta-análisis



# Riesgo de Fracturas de Cadera y Vértebrae en DM: Meta-análisis



## Metanálisis: Riego de Fracturas en DM1 y DM2

| Riego de fracturas en | Fractura cadera (RR) | Fractura no vertebral (RR) |
|-----------------------|----------------------|----------------------------|
| Diabetes Mellitus 1   | 4.93 (3.06-7.95)     | 1.92 (0.92-3.99)           |
| Diabetes Mellitus 2   | 1.33 (1.19-1.49)     | 1.19 (1,11-1.28)           |

Vilaca T, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. Bone 2020, 137. Aug;137:115457.

## DM2 no tendría impacto negativo en la DMO

### BMD values in women with and without T2DM

| Timepoint | Spine BMD (g/cm <sup>2</sup> ) |                        | Hip BMD (g/cm <sup>2</sup> ) |                        |
|-----------|--------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
|           | Women with T2DM (n)            | Women without T2DM (n) | Women with T2DM (n)          | Women without T2DM (n) |
| Baseline  | 1.04 ± 0.19 (472)              | 0.97 ± 0.17 (5,922)    | 0.90 ± 0.16 (469)            | 0.84 ± 0.14 (5,915)    |
| Year 3    | 1.06 ± 0.20 (331)              | 0.99 ± 0.17 (4,839)    | 0.89 ± 0.16 (331)            | 0.84 ± 0.13 (4,831)    |
| Year 6    | 1.07 ± 0.21 (253)              | 1.00 ± 0.18 (4,203)    | 0.87 ± 0.16 (261)            | 0.84 ± 0.13 (4,262)    |
| Year 9    | 1.12 ± 0.24 (91)               | 1.02 ± 0.18 (1,608)    | 0.88 ± 0.17 (92)             | 0.82 ± 0.13 (1,606)    |

Bonds DE et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational study. J. Clin. Endocrinol. Metab 2006;91, 3404–3410

# La Paradoja del Hueso en Diabetes

La fragilidad es una condición relacionada a la edad que implica aumento de la vulnerabilidad que afecta el funcionamiento sicosocial, físico y psíquico (1)

Algunos estudios sugieren que en presencia de DMO normal o aumentada, otros factores como el mal control glicémico, recambio óseo anormal, y pérdida ósea, pueden explicar el aumento de fracturas en DM2 (2)

Se ha establecido el concepto de “**paradoja del hueso en diabetes**” es decir alto riesgo de fracturas en presencia de DMO normal o incluso elevada (3)

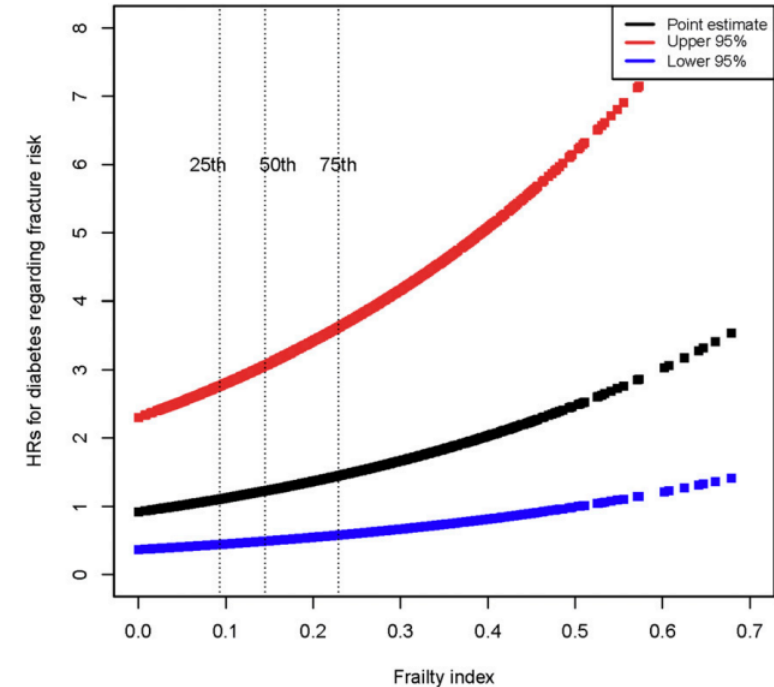


Figure 1—Different HRs for diabetes regarding the fracture risk at different levels of the FI (25th, 50th, 75th denoting quartiles of the FI). Upper 95%, upper limit of 95% CI; Lower 95%, lower limit of 95% CI.

Guowei Li, Diabetes Care 2019;42:507–513

- (1) Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. Clin Geriatr Med 2011;27:1–15
- (2) Oei L. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. Diabetes Care 2013;36:1619–1628
- (3) Botella Martínez S. The diabetic paradox: bone mineral density and fracture in type 2 diabetes. Endocrinol Nutr 2016;63:495–501

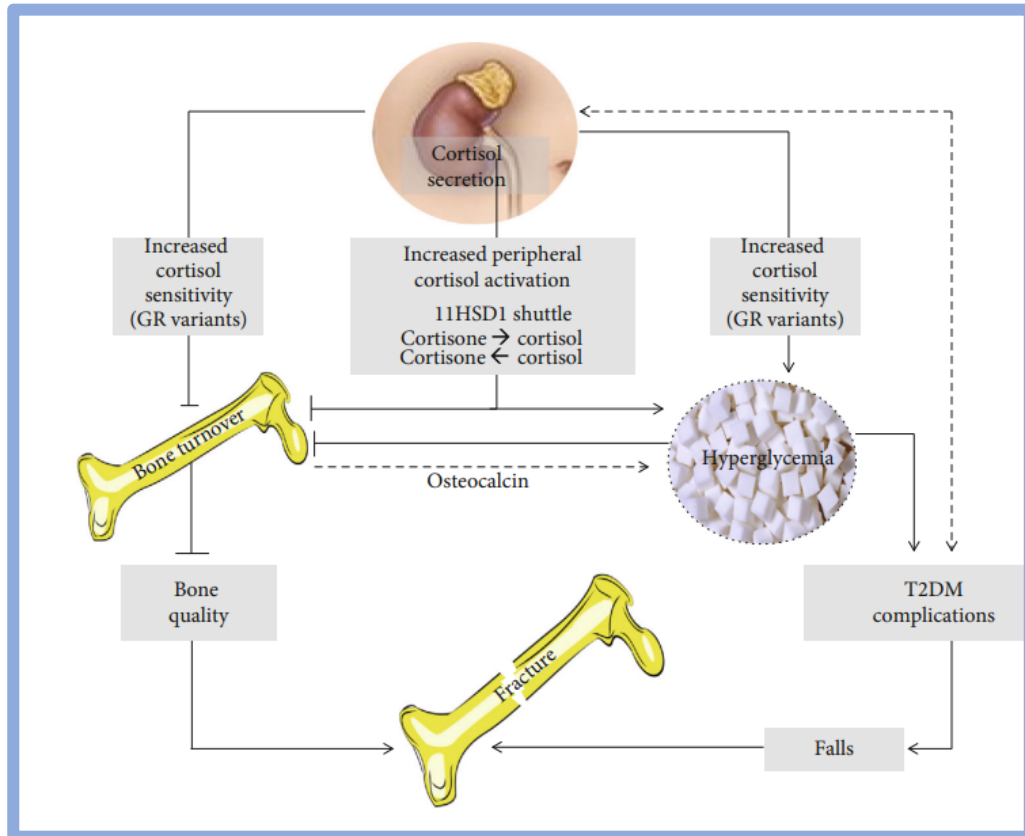


# Factores de Riesgo de Fractura Relacionados a Diabetes

## **Panel 2: Diabetes-related risk factors for fractures**

- Type 1 diabetes<sup>3</sup>
- Type 2 diabetes for more than 5 years<sup>146</sup>
- Poor glycaemic control based on HbA<sub>1c</sub> >7.9% (63 mmol/mol) in type 1 diabetes<sup>20</sup> and >9% (75 mmol/mol) in type 2 diabetes<sup>18</sup>
- Diabetic microvascular complications—eg, neuropathy,<sup>130</sup> retinopathy, and nephropathy<sup>129</sup>
- Diabetes treatment with thiazolidinediones,<sup>51</sup> sulfonylureas,<sup>37</sup> and insulin<sup>34\*</sup>

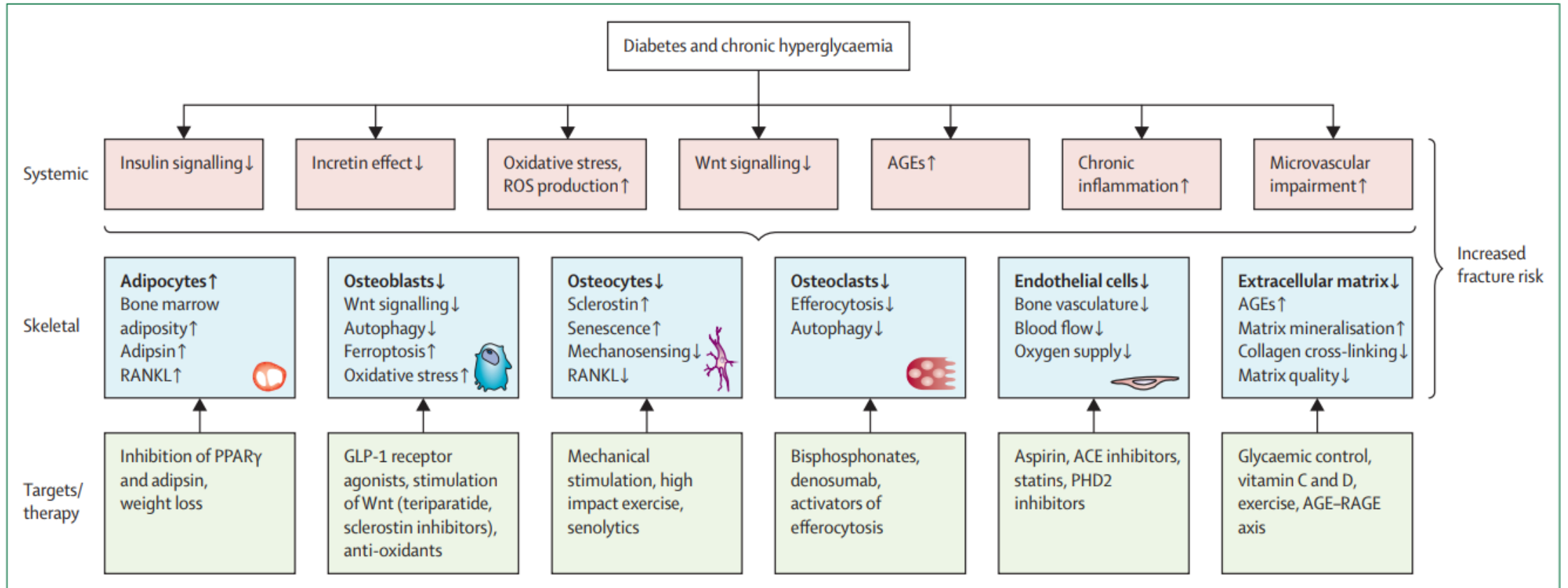
# Impacto Óseo Negativo del hipercortisolismo de la DM



Aumento de cortisolemia aun en rango normal especialmente en presencia de complicaciones diabéticas

Mayor actividad de 11 $\beta$ -HSD1  
(Cortisona  $\rightarrow$  Cortisol)

# Fisiopatología de la Fragilidad Ósea en DM



**Figure 1: Synopsis of cellular and molecular mechanisms contributing to increased bone fragility in diabetes**

Diabetes and chronic hyperglycaemia regulate systemic signals and processes (top panel). At the skeletal level, gene expression and cellular function within the bone microenvironment are specifically altered, based on representative preclinical and human studies of diabetes (middle panel). These specific cellular and molecular mechanisms represent potential targets for current or future therapies (bottom panel). Within the boxes, downwards arrows indicate decreased, upwards arrows indicate increased. ACE=angiotensin-converting enzyme. AGE=advanced glycation end product. PHD2=prolyl hydroxylase domain protein 2. RAGE=receptor for advanced glycation end products. RANKL=receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand. ROS=reactive oxygen species.

# Imágenes de la Enfermedad Ósea-Diabética

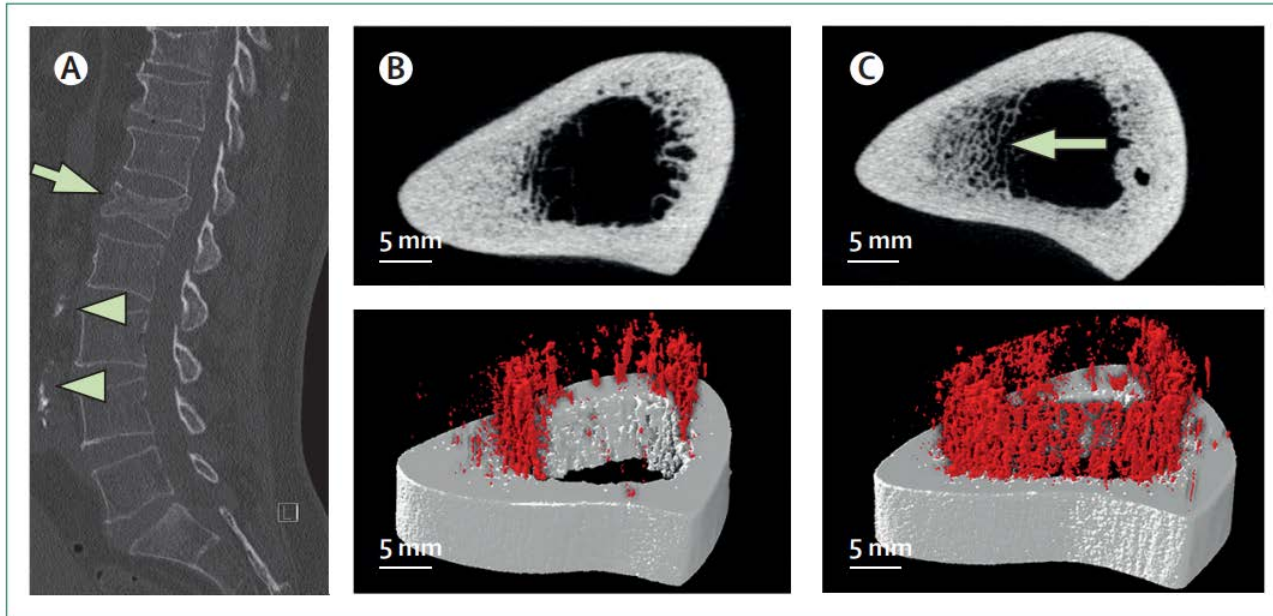


Figure 2: Images of diabetic bone disease

(A) CT scan of the spine (lateral view) demonstrating fracture of the first lumbar vertebra (arrow) in a 54-year-old man with poorly controlled type 2 diabetes for over 15 years after a fall from standing height. Dual-energy x-ray absorptiometry assessment revealed a T-score of  $-1.3$ . Vascular calcification is present (arrow heads).

(B, C) High-resolution peripheral quantitative CT scan of mid-diaphyseal tibial cross-sections obtained from male organ donors. In contrast to the control case without diabetes (B), the individual with long-standing type 2 diabetes (C) shows trabecularisation of the cortical compartment (top panel, arrow) and a high amount of voids and canals reflecting increased porosity of the cortical compartment (bottom panel, red).

A. Fractura L1 en hombre 54 años con DM2 de 15 años y mal controlada DMO T score  $-1.3$

B. TAC control

C. TAC DM2 larga duración

Arriba TAC alta resolución diáfisis tibial media masculina muestra

> **trabeculización** en DM2 (arriba) y aumento > **porosidad** cortical en DM2 (abajo)

# Mecanismos Celulares y Moleculares de la alteración Ósea inducida por DM (I)

## Acumulación en la matriz ósea de productos de glicación avanzada.

Hiperglicemia y compromiso renal aumentan las proteínas y lípidos glicosados → ***estrés oxidativo del hueso***, alteran la biología de la célula ósea, y promueven la unión cruzada de colágeno, haciendo que el ***hueso sea más rígido y más susceptible a fracturas***

Estos cambios dependen del control glicémico y la duración de la DM

## Senescencia del Osteocito.

Los osteocitos senescentes adquieren un fenotipo secretorio caracterizado por un perfil pro-inflamatorio, con un ***envejecimiento celular acelerado***. Ello altera la capacidad de regular la remodelación ósea.

Este es un blanco potencial de los senolíticos

# Mecanismos Celulares y Moleculares de la alteración Ósea inducida por DM (II)

## Aumento de la Producción de Esclerostina

Los osteocitos son la fuente principal de esclerostina, proteína que inhibe la vía pro-osteogénica de señalización Wnt y la formación ósea.

Así, la ***inhibición de la formación ósea*** es una característica consistente de la enfermedad ósea del diabetico.

## Supresión de las funciones osteoblasticas

Las anomalías de la insulina y de la IGF-1 y la inhibición de la señalización Wnt por el aumento de esclerostina ***alteran la diferenciación de los osteoblastos***.

El aumento del estrés oxidativo inhibe la diferenciación de osteoblastos y afecta su capacidad de autofagia (detoxificación celular).

Los osteoblastos maduros presentan ***aumento de ferroptosis***, una vía de muerte celular asociada a hierro



## Mecanismos Celulares y Moleculares de la alteración Ósea inducida por DM (III)

### Expansión de adipocitos pro-inflamatorios en el hueso.

En DM hay **diferenciación de osteoprogenitor hacia adipocitos** a costa de los osteoblastos, aumentando el tejido adiposo en la médula ósea y en el compartimento visceral.

Estos adipocitos **secretan citoquinas pro-inflamatorias** (IL-1 $\beta$ , IL-18), pequeñas vesículas de membrana y **activador del receptor del ligando NF- $\kappa$ B ligand (RANKL)**. Los blancos potenciales son cambios de estilo de vida y optimización de la terapia.

### Acumulación de micro daño.

Hay disrupción de los canalículos de los osteocitos y un mayor grado de apoptosis de osteocitos lo altera la reparación de micro daño. Estas alteraciones estructurales **disminuyen la fortaleza ósea**.

Blancos potenciales podrían ser los anabólicos.

# Mecanismos Celulares y Moleculares de la alteración Ósea inducida por DM (IV)

## Porosidad microvascular.

El compromiso microvascular (a > duracion DM y < control glicémico) reduce el flujo sanguíneo, aumenta la hipoxia y **desacopla la formación y la resorción ósea** en hueso cortical. La porosidad cortical contribuye a la fragilidad ósea y no se detecta por DMO.

Un blanco potencial es la protección vascular y terapia antidiabética.

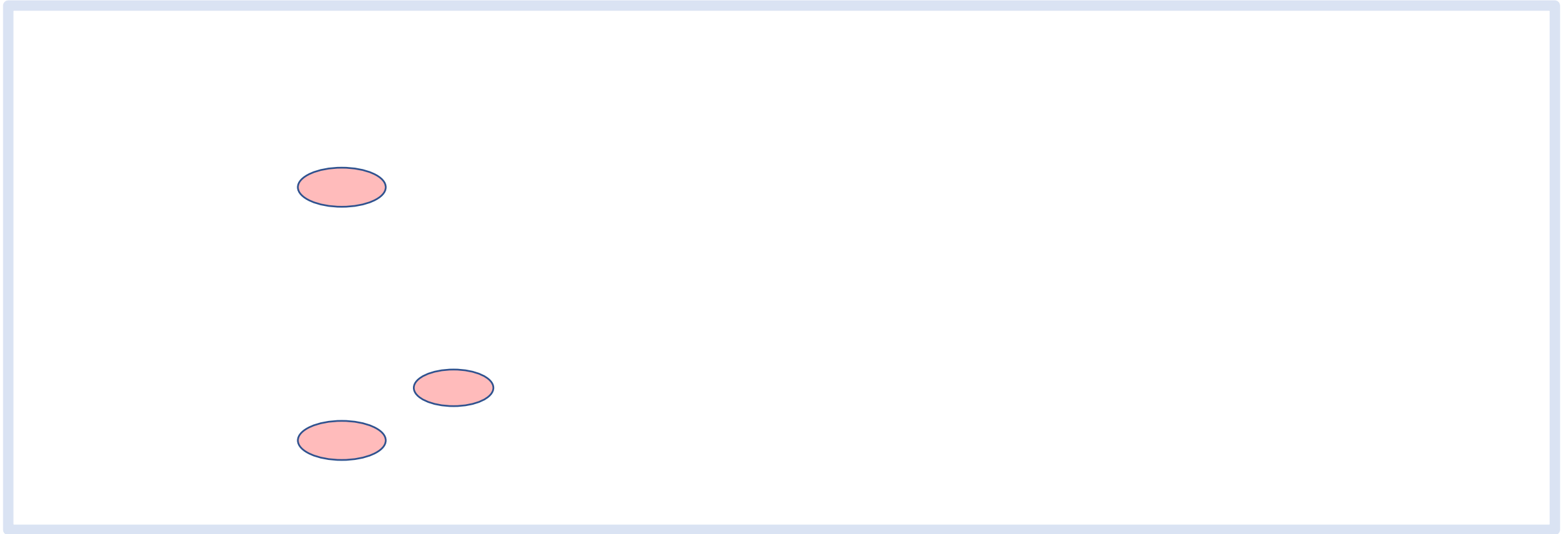
## Inhibición de la efectorocitosis.

La hiperglicemia **inhibe efectorocitosis**, proceso para remover células apoptóticas, lo que promueve un perfil pro-inflamatorio: > **diferenciación osteoclastica** y > resorción ósea.

Un blanco potencial es la lipoxina A4 y el control glicémico



# Efectos de los Agentes Hipoglicémicos en el Riesgo de Fractura en DM2



Sundeep Khosla. Update on the pathogenesis and treatment of skeletal fragility in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17(11): 685–697. doi:10.1038/s41574-021-00555-5.

## Metformin use is associated with a lower risk of osteoporosis in adult women independent of type 2 diabetes mellitus and obesity. REDLINC IX study

Juan E. Blümel, Eugenio Arteaga, Sócrates Aedo, José Arriola-Montenegro, Marcela López, Mabel Martino, Carlos Miranda, Octavio Miranda, Desireé Mostajo, Mónica Ñañez, Eliana Ojeda, Susana Pilnik, José Rojas, Carlos Salinas, Lida Sosa, Poli M. Spritzer, Konstantinos Tserotas, María S. Vallejo, Alejandra. Belardo, Tayane M. Figuera & Peter Chedraui

**Table 2.** Spearman's correlation coefficients between osteoporosis and variable clinical.

| Variable                                      | Spearman's correlation |                |
|---|------------------------|----------------|
|   | Coefficient value      | <i>p</i> Value |
| Age   | 0.209                  | <.01           |
| Body mass index                               | -0.132                 | <.01           |
| Menopausal status                             | 0.005                  | .849           |
| Presence of diabetes mellitus type 2          | -0.087                 | .002           |
| Previous history of cigarette consumption     | -0.037                 | .185           |
| History of at least one year of metformin use | -0.146                 | <.01           |
| Hormonal therapy for the menopause            | -0.016                 | .578           |
| Calcium use                                   | 0.011                  | .691           |
| Vitamin D use                                 | 0.023                  | .409           |

Modelo de regresión logística estudió asociación de osteoporosis con varias covariables como EDAD (OR: 1.07, 95% CI 1.05-1.09), IMC (OR 0.92 95% CI 0.89-0.96) y uso de METFORMINA (OR:0.44, 95% CI:0.32-0.59).

Metformina, independiente del uso en diabeticos o no diabéticos se asocia con menor riesgo de osteoporosis

# Tratamiento del Riesgo de Fractura en Diabetes

- Hay pocos datos específicos den DM1 y DM2
- Es fundamental la prevención de caídas que son frecuentes en DM
  - a. Evitar hipoglicemias
  - b. Controlar obesidad que se asocia a caídas
- Cirugía bariátrica es efectiva en controlar DM pero puede tener efectos óseos negativos
- Bisfosfonatos y Raloxifeno tienen efectos similares en prevenir fracturas en DM1, DM2 y no-DM
- Teriparatide tendría igual efecto en DM y no DM
- Es esperable que las demás drogas en uso actual sean también efectivas

## Mensajes a Recordar

- La DM se asocia a envejecimiento óseo acelerado y aumento de acumulación de células senescentes en el hueso y en otros tejidos
- Hay aumento del riesgo de fractura en DM, a pesar de tener DMO normal o incluso aumentada
- Las dos alteraciones más consistentes en la calidad ósea en DM son: alteraciones en las propiedades del material óseo (atribuido a acumulación de productos terminales con glicosilación avanzada) y aumento de la porosidad cortical (debido a enfermedad microvascular)
- Las estrategias para prevenir fracturas en DM deben dirigirse a buen control metabólico, minimizar exposición a drogas que aumenten el riesgo de fracturas, y el uso de medicaciones anti osteoporóticas habituales

**MUCHAS GRACIAS**

# Impacto de la Diabetes Mellitus en el hueso



**DR. EUGENIO ARTEAGA**  
Departamento de Endocrinología  
Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile