Revisión

Diabetes mellitus tipo 2 y fragilidad ósea. Una revisión narrativa

Type 2 diabetes mellitus and bone fragility. A narrative review

Ángel Morales-Juárez[1] y Mirna Ruiz-Ramos[2]

[1] Estudiante de la Carrera de Enfermería, FES Zaragoza, UNAM.
[2] Profesora de tiempo completo de la Carrera de Química Farmacéutico Biológica, FES Zaragoza, UNAM.

Resumen

Introducción. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que afecta a millones de personas en el mundo. Una de las principales consecuencias de la DM2 es la aparición y desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, aunque existe evidencia sustancial de que el aumento del riesgo de fracturas es una morbilidad importante en las personas que padecen esta patología. Además, las consecuencias de las fracturas con respecto a la morbilidad y la mortalidad son peores en pacientes con DM2 que en quienes no la padecen. La literatura sugiere que la fragilidad ósea en pacientes con DM2 es debida a una alteración de mecanismos biológicos que surgen por un mal control glucémico. **Objetivo**. Presentar una revisión narrativa sobre la relación de la DM2 y la fragilidad ósea, así como los probables mecanismos involucrados. **Desarrollo**. Se realizó una revisión de la literatura inherente a la fragilidad ósea que se presenta en los pacientes diabéticos, además de los mecanismos biológicos que explican la relación entre ambas patologías. **Conclusiones**. Los cambios en la microvasculatura ósea, la acumulación de productos finales de glucosilación avanzada (AGE) y las modificaciones biológicas en los osteocitos y osteoblastos son los principales mecanismos involucrados en la fragilidad ósea que padecen los pacientes con DM2, la cual se ve reflejada en un mayor riesgo de fractura.

Palabras clave: Dislipidemia, osteopenia, osteoporosis, riesgo de fractura**.**

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disease that affects millions of people around the world. One of the main consequences of T2DM is the appearance and development of micro and macrovascular complications. Although there is substantial evidence that increased risk of fractures is an important morbidity in people suffering from this pathology. In addition, the consequences of fractures with respect to morbidity and mortality are worse in patients with T2DM than in those who do not suffer it. The literature suggests that bone fragility in patients with T2DM is due to an alteration of biological mechanisms that occur because of poor glycaemic control. **Aim**. Presenting a narrative review about the relationship of T2DM and bone fragility, as well as the probable involved mechanisms. **Narrative**. A review of the literature inherent to bone fragility that occurs in diabetic patients was performed, in addition to the biological mechanisms that explain the relationship between both pathologies. **Conclusions**. The changes in bone microvasculature, accumulation of advanced glycosylation end products (AGE) and biological modifications in osteocytes and osteoblasts are the main mechanisms involved in bone fragility suffered by patients with T2DM, which is reflected in an increased risk of fracture.

Keywords: Dyslipidemia, osteopenia, osteoporosis, risk of fracture

Correspondencia: Mirna Ruiz-Ramos
E.mail: mirna1411@yahoo.com.mx

Artículo recibido: 20 de mayo de 2019
Artículo aceptado: 26 de mayo de 2019

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que afecta a más de 422 millones de personas y se espera que este número se duplique para 2040.[1] Las principales complicaciones de la diabetes son los problemas micro y macrovasculares como la retinopatía, la nefropatía y enfermedad cardiovascular, entre otras. Sin embargo, la diabetes afecta otros órganos e incluso daña sistemas, tal es el caso del sistema óseo, lo cual trae como consecuencia un mayor riesgo de fractura, así como complicaciones más severas en sujetos diabéticos en comparación con los no diabéticos. Al respecto, se han observado resultados opuestos en los estudios dependiendo del tipo de diabetes, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) la densidad mineral ósea disminuye,[2-5] mientras que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la densidad mineral ósea es normal o es mayor.[6-11] Lo anterior puede ser explicado por la hiperglucemia en la DM2 y los mecanismos biológicos sobre los que tiene efecto. En este artículo se revisa la relación entre la DM2 y la fragilidad ósea, así como los posibles mecanismos biológicos involucrados.

Diabetes mellitus (DM) y fragilidad ósea

La DM es un desorden metabólico multifactorial que se caracteriza por hiperglucemia crónica, con trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, causado por los defectos en la secreción, en la acción de la insulina o de ambos. La diabetes es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, debido a que en las últimas décadas ha aumentado de manera considerable la prevalencia de la misma, provocando importantes pérdidas económicas para las personas que la padecen, sus familias y los sistemas de salud, aunado a la pérdida de empleo de quienes se encuentran en edad productiva y llegan a sufrir las complicaciones que provoca esta patología.[12]

De acuerdo con la OMS, en 1980 había 108 millones de adultos diabéticos en el mundo, para el 2014 el número aumento a 422 millones y se estima que para el 2040 esta cifra se duplique.[13] La DM es una de las enfermedades que afecta a la mayoría de los órganos y sistemas e incrementa el riesgo de muerte prematura debido a las complicaciones micro y macro vasculares.[1] En este contexto, los reportes indican que el 42% de los pacientes padecen retinopatía, 14% cursan con nefropatía y 24% con neuropatía.[14]

Además de las complicaciones anteriores, estudios recientes han puesto en evidencia que la microestructura del hueso se ve alterada, por lo que en estos pacientes se aumenta de manera significativa el riesgo de osteoporosis y con ello el de sufrir una fractura.[15-17]

La fragilidad ósea es la principal característica de una enfermedad sistémica denominada osteoporosis. La osteoporosis es un trastorno esquelético generalizado, caracterizado por la reducción del tejido óseo (masa ósea) y deterioro de su calidad, cuya consecuencia es un aumento en la fragilidad del hueso y mayor riesgo de fractura.[18] Esta patología se presenta con mayor frecuencia durante el envejecimiento; afectando a más del 20% de los mayores de 50 años, y es la causa de hasta un 75% de fracturas, principalmente en las mujeres y en los mayores de 70 años.[19,20] Su prevalencia en México, en mujeres y hombres mayores de 50 años de edad, es de 17 y 9% en columna lumbar, y de 16 y 6% en cadera, respectivamente.[21] Debido a ello, es necesario el estudio de los principales factores de riesgo de este problema de salud. En este sentido, se ha señalado que la DM2 participa en gran medida en el desarrollo de fragilidad ósea, lo que se traduce en aumento del riesgo de fractura.[22]

Diversos estudios sugieren que la alta resorción ósea en la DM2 mal controlada puede normalizarse mediante un control glucémico preciso y que los niveles altos de glucosa en ayunas pueden aumentar el riesgo de fracturas de cadera.[24] Existen múltiples razones que explican la elevada prevalencia e incidencia de fragilidad ósea en los sujetos con DM2.[25] Debido a ello la DM2 ha sido uno de los ítems cuya sola presencia puntúa para un aumento en la fragilidad ósea, según lo observado en un estudio realizado en Canadá en 9000 viejos.[26] También se ha observado que los sujetos diabéticos tienen un mayor riesgo de fractura, tal como se aprecia en el Cuadro 1.

Si bien es cierto que la neuropatía periférica y la discapacidad visual causadas por la DM aumentan el riesgo de sufrir caídas, y con ello aumenta la probabilidad de sufrir fracturas, también están involucrados diversos procesos biológicos en los que se altera el remodelado óseo que esta mediado por vías complejas, que incluyen la acumulación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE, por sus siglas en

inglés) en el colágeno óseo, la microangiopatía y el aumento del contenido de grasa en la médula ósea.[36]

Metabolismo y remodelado óseo

El tejido óseo actúa como soporte de los tejidos blandos del organismo, permite la locomoción y desempeña un papel vital en la homeostasis del calcio, se forma y reemplaza de forma constante a través de la interacción compleja entre minerales (calcio, fósforo y magnesio), hormonas (sexuales, tiroideas y paratiroideas) y células especializadas. El hueso es un tejido conjuntivo con múltiples acciones sobre el cuerpo: mantiene el peso corporal, protege órganos internos, almacena minerales, alberga al sistema hematopoyético y multiplica la fuerza de los músculos que mueven el esqueleto. Sus propiedades dependen de su estructura química y de su organización biológica. Las propiedades del hueso provienen de su organización extracelular, que consiste en una fase inorgánica mineral, que ocupa dos tercios de su peso, pequeñas cantidades de agua y una porción orgánica que constituye la matriz ósea.[37, 38]

La matriz ósea está constituida por proteínas, el 90% se encuentra formada por las proteínas colágenas tipo I, III y V; mientras que el 10% restante lo constituyen las proteínas no colágenas exógenas y endógenas. Dentro de las proteínas exógenas se encuentran la albúmina y la glucoproteína α2-HS, mientras que en el grupo de las proteínas no colágenas endógenas se encuentran los proteoglucanos, proteínas gamma (γ) carboxiladas y proteínas glucosiladas.[39]

El hueso continuamente se está remodelando por medio de la formación y la resorción del tejido óseo. Los osteoblastos son responsables de la formación, los osteoclastos de la resorción y los osteocitos del mantenimiento. En condiciones normales la resorción y la formación se coordinan con fina exactitud, siendo la primera mucho más rápida que la segunda. La resorción tiene una duración aproximada de dos a tres semanas, mientras que la formación puede tardar hasta tres meses. Para que la sincronización entre estos dos procesos sea perfecta se requiere de la acción de varios sistemas hormonales y factores locales, que van a regular la diferenciación, el reclutamiento y las funciones de los osteoblastos y los osteoclastos.[40-42]

Los mecanismos bioquímicos que mantienen el equilibrio entre la formación y la resorción no se conocen por completo; no obstante, estudios recientes han demostrado que se encuentran involucradas varias vías metabólicas, las cuales actúan en forma de retroalimentación; asimismo, se ha observado que la estimulación o inhibición de las células involucradas depende de varios factores locales, de la comunicación célula-célula y de la comunicación célula-matriz extracelular.[43]

En términos de la comunicación celular entre los osteoclastos y los osteoblastos, se puede referir al remodelado óseo como un ciclo que ocurre en tres fases: la fase de resorción o iniciación, la fase de transición y la fase de formación o terminación. La comunicación entre células es opuesta en las fases de iniciación y transición; en la iniciación, ésta va a ser a partir de los osteoblastos a los precursores de los osteoclastos y, en la transición, a partir de los osteoclastos a los precursores de los osteoblastos.[43,44]

La fase de iniciación incluye el reclutamiento de las células precursoras de los osteoclastos, la diferenciación y activación de los osteoclastos y la resorción ósea. La fase de transición es el periodo en el que se da la inhibición de la resorción, la apoptosis de los osteoclastos y el reclutamiento y diferenciación de los osteoblastos. Finalmente, la fase de terminación incluye la formación de hueso nuevo (osteoide), la mineralización y la entrada en reposo del tejido. Durante esta fase la diferenciación osteoclástica se encuentra inhibida.[44]

Posibles mecanismos biológicos involucrados

La DM afecta a los huesos a través de las alteraciones metabólicas debidas al aumento de la glucosa en la circulación, la alteración de la función microvascular del hueso, los derivados oxidativos de la glucosa y la función endocrina muscular.[45,46] Los huesos están muy relacionados con el metabolismo de la glucosa, ya que la proliferación de los osteoblastos requiere de glucosa.[44,48] Los pacientes diabéticos tienen una menor calidad ósea en comparación con los no diabéticos, se ha informado que la DM2 puede afectar el tejido óseo y provocar osteopenia y osteoporosis debido a la hiperinsulinemia, la reducción de los niveles séricos de IGF-1, la presentación de los AGE, especialmente en el colágeno después de hiperglucemia, disminución de los niveles de osteocalcina, insuficiencia renal, hipercalciuria, microangiopatía e inflamación.[49]

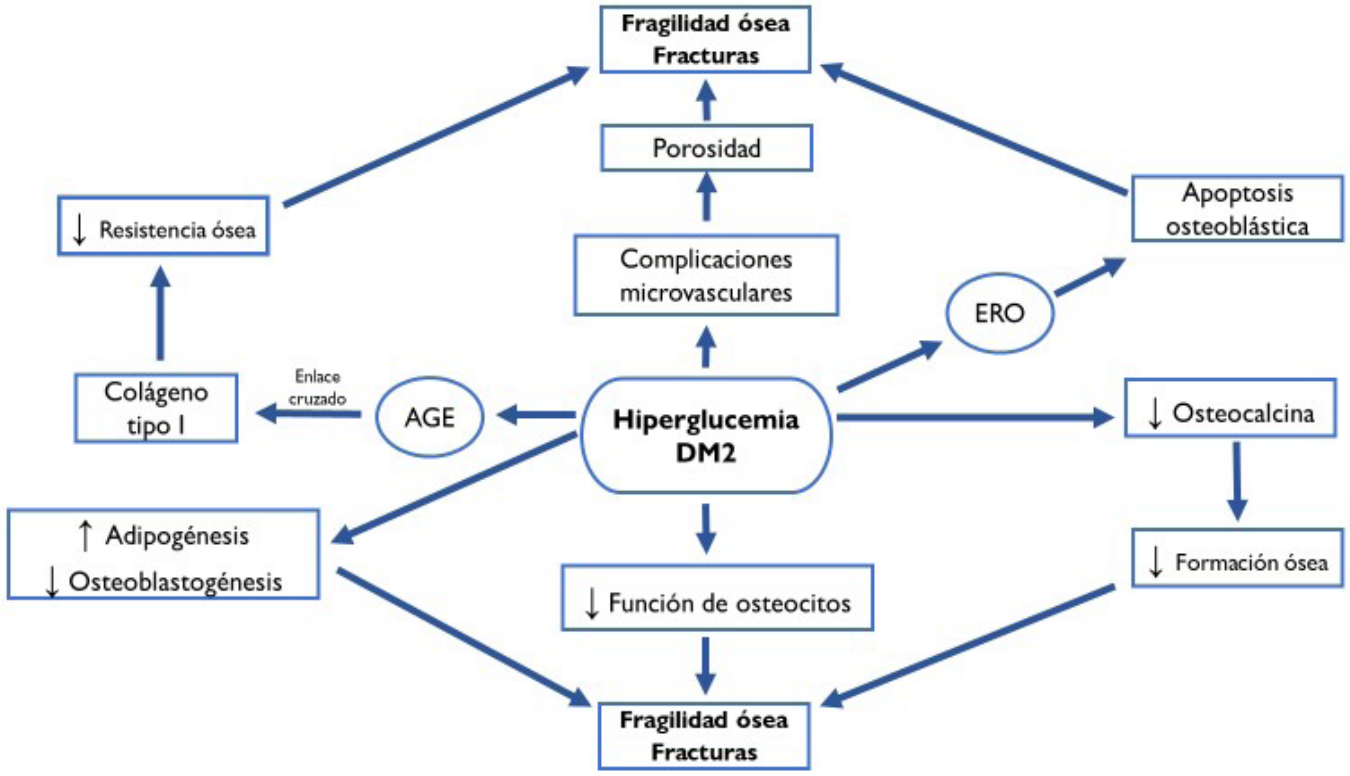

Figura 1.Posibles mecanismos biológicos involucrados en el remodelado óseo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Entre los posibles mecanismos biológicos involucrados en el remodelado óseo de pacientes con DM2 se encuentran los AGE, cambios en la microvasculatura, reducción en la formación del hueso y cambios en los osteocitos. (Figura 1) Dichos mecanismos se explicarán brevemente en los siguientes apartados.

Productos finales de glucosilación avanzada (AGE)

Los AGE se forman cuando los azúcares reductores (como la glucosa) que flotan libremente interactúan con los residuos de aminoácidos expuestos en el colágeno, lo que resulta en la formación de productos intermedios o de Amadori que finalmente sufren oxidación y reacomodos espaciales irreversibles para formar a los AGE.[50,51] Estos compuestos se acumulan en pacientes con DM y crean enlaces cruzados no enzimáticos dentro del colágeno tipo 1.[52] Los AGE reducen el material y las propiedades biomecánicas del hueso endureciendo el colágeno óseo y reduciendo la resistencia ósea.[53] Los AGE en la matriz ósea contribuyen al deterioro de las propiedades del material en el hueso y además pueden ser parcialmente responsables de la reducción de la fuerza ósea en las personas con diabetes.[54]

Así mismo, se ha observado que los AGE tienen efectos inhibitorios sobre la proliferación osteoblástica y efectos estimulantes sobre la reabsorción osteoclástica.[55,56]

La acumulación de AGE, como la pentosidina que se ha aislado en hueso de ratas diabéticas, afecta la función osteoblástica y puede aumentar el riesgo de fractura y posponer la curación de la fractura en la DM2 debido a la inducción de defectos de colágeno y la disminución de las cantidades de colágeno. [57-60]

Microvasculatura

El hueso es un tejido ricamente irrigado, esto es necesario para proporcionar oxígeno y nutrientes al esqueleto y al mismo tiempo eliminar los desechos metabólicos. Las complicaciones vasculares que se desarrollan en la DM, como la calcificación y la vasodilatación defectuosa, también pueden desarrollarse en el hueso afectando las propiedades de éste.

Se ha observado que los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica también tienen un aumento de la porosidad cortical, lo que sugiere que los cambios diabéticos en la estructura ósea podrían estar relacionados con una mala perfusión. [61]

Existe evidencia indirecta de que las complicaciones microvasculares son factores de riesgo para déficits óseos en DM1 y DM2.[62] En algunos estudios con pacientes con complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía o neuropatía) por DM2, observaron una disminución del grosor cortical y la densidad mineral ósea volumétrica en el radio y una mayor porosidad cortical en comparación con los controles.[63] Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para determinar si la microvasculatura está relacionada con el déficit en la microarquitectura ósea.

Reducción en la formación de hueso

Se ha observado que la DM2 puede causar no sólo una disminución en la densidad mineral ósea (DMO), sino también cambios en la microarquitectura ósea, lo cual conduce a un aumento en el riesgo a fracturas. [64]

En este sentido, en un estudio multicéntrico canadiense de osteoporosis, se observó mayor estrés en el margen inferomedial del cuello femoral en pacientes con DM2 que en controles, a pesar de una mayor DMO del cuello femoral de éstos.[65] Sin embargo, en una revisión sistemática se observó que los adultos mayores con DM2 tienen una densidad mineral ósea similar o superior en la zona de la cadera en comparación con los adultos mayores sin la enfermedad.[66]

Estudios in vivo indican que las alteraciones en la DMO y las propiedades mecánicas óseas están estrechamente asociadas con la aparición de hiperinsulinemia e hiperglucemia, que pueden tener efectos adversos directos en el tejido esquelético.[67]

En un ensayo clínico se observó que los hombres mayores con DM2 tienen una resistencia ósea baja en relación con el peso corporal en el eje central que es rico en hueso cortical del radio. Por lo cual esta región está comprometida en cuanto a la fuerza que se puede aplicar al hueso.[68] Además, la insuficiencia renal está asociada con propiedades óseas alteradas y es una complicación común de la DM2. [69]

A pesar de que gran parte de la literatura refiere que los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de fracturas por traumatismo, estudios recientes con imágenes avanzadas han sugerido que puede haber diferencias en la geometría ósea entre los adultos mayores con DM2 y los que no la tienen.[58]

Afectación de los osteocitos y osteoblastos

La disminución en la función de los osteocitos se ha relacionado directamente con la fragilidad ósea mecánica, la osteopenia asociada con el envejecimiento, la DM2, la enfermedad renal crónica y la aterosclerosis. [70, 71]

Se ha observado que los osteoblastos, ya que se diferencian en osteocitos, deben adaptarse a un ambiente restringido por nutrientes. De tal forma que los osteocitos están enriquecidos en proteínas involucradas en la respuesta hipóxica, y las condiciones hipóxicas promueven la expresión de genes osteocíticos.[62]

La glucosa no es necesaria para los osteocitos porque mantienen el estado oxidativo utilizando principalmente vías mitocondriales aeróbicas.[72] Sin embargo, las células osteoprogenitoras y los osteoblastos sí dependen de la glucosa disponible en el hueso.[73] La glucosa no sólo es utilizada por los osteoblastos, sino que también su captación se sinergiza con Runx2 para determinar la formación de hueso y la homeostasis a lo largo de la vida.[74] Por otra parte, otros estudios han señalado que la modulación de AMPK y mTORC1/2 es el mecanismo involucrado en el enlace funcional entre el metabolismo de la glucosa y la formación ósea. [75-77] El AMPK actúa como un sensor de energía celular y tiene un papel fundamental en la reprogramación metabólica adaptativa.[78] La actividad de AMPK conduce a una mayor captación de glucosa, autofagia y biogénesis mitocondrial.[79] Por lo cual, una concentración baja de glucosa puede inducir la reprogramación metabólica y genética, lo que promueve que las mitocondrias optimicen su morfología para hacer frente al suministro calórico reducido y con ello influyan en la osteocitogénesis.[9] Además, los microentornos con hiperglucemia se han asociado con una reducción en el número y la función de los osteocitos lo cual puede afectar la remodelación ósea en los pacientes diabéticos.[80]

Osteocalcina

La hiperglucemia y sus consecuencias tienen efectos negativos en la producción de osteocalcina, que es la responsable de la maduración de la matriz y la mi-

neralización ósea. La secreción de osteocalcina en los osteoblastos activados por insulina tiene efectos estimulantes sobre la proliferación de células β en el páncreas, la sensibilidad a la insulina, la secreción de insulina, el gasto de energía[81,82] y también la producción de testosterona, que en su tipo es un factor osteogénico.[83]

Otros mecanismos

Además de los mecanismos mencionados, también se ha observado, que los cambios glucémicos influyen en la diferenciación. En este sentido, la hiperglucemia provoca, *in vitro*, que las células troncales mesenquimales del hueso se deriven hacia la adipogénesis y disminuye la osteoblastogénesis.[84] Los osteoblastos y adipocitos tienen un ancestro celular común llamadas células progenitoras de la médula ósea (BMPC, por sus siglas en inglés) que son de origen mesenquimal. Las BMPC se diferencian en osteoblastos por la expresión del factor de transcripción y, por el contrario, por el receptor γ, activado por el proliferador de peroxisomas (PPARγ), las BMPC se diferencian en adipocitos.[86]

La diabetes también induce remodelación microvascular en la médula ósea, que puede ser responsable del deterioro de la capacidad angiogénica, la disfunción de las células endoteliales vasculares y la reducción del número de células osteoprogenitoras observadas en pacientes con diabetes.[87]

Además, la inducción de especies reactivas de oxígeno (ERO) seguida de hiperglucemia tiene un papel importante en las complicaciones diabéticas que afectan no solo a la osteoblastogénesis, sino que también estimulan la apoptosis osteoblástica.[88]

La señalización de insulina y el metabolismo de la glucosa tienen una correlación positiva con el recambio óseo.[47] Varios estudios han demostrado que el control glucémico adecuado puede dar lugar a un aumento del recambio óseo (reabsorción y formación) y el control glucémico deficiente en pacientes diabéticos puede conducir a un desequilibrio de la actividad osteoblasto/osteoclasto y la formación ósea alterada.[89,90]

Conclusiones

La DM2 causa diversas alteraciones a nivel sistémico y el tejido óseo no queda exento de estos cambios.

Si bien, se han encontrado varios mecanismos biológicos implicados en el metabolismo óseo de los pacientes diabéticos como los AGE, cambios en la microvasculatura, reducción en la formación del hueso, modificaciones en la actividad de la osteocalcina y cambios en los osteoblastos y osteocitos, es necesario seguir investigando sobre estos mecanismos, así como la relación existente entre ellos, sin dejar de lado cual es el papel del control glucémico en el metabolismo óseo para con ello poder reducir el riesgo de fracturas en las personas con DM2.

Agradecimientos

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

Cuadro 1. Estudios sobre la relación de DM2 y riesgo de fractura de cadera.

Autor/ Año	Objetivo	Tipo de estudio	Hallazgos
Forsén et al. (1999)[8]	Determinar si las personas con diabetes mellitus tipo I o tipo 2 tienen un mayor riesgo de fractura de cadera.	35,444 personas de 50 años de edad y mayores	Se observó un mayor riesgo de fractura de cadera en mujeres menores de 75 años con diabetes tipo I o diabetes tipo 2 de larga duración. En los hombres mayores, hubo un mayor riesgo asociado con diabetes tipo II de menor duración. No se ha determinado si el aumento del riesgo se atribuye a la reducción de la masa ósea o a los factores asociados con la caída.
Nicodemus et al. (2001)[27]	Examinar si las mujeres posmenopáusicas con diabetes experimentaron una mayor incidencia de fractura de cadera que las mujeres sin diabetes.	32,089 mujeres posmenopáusicas	Las mujeres posmenopáusicas que tienen diabetes o en quienes se desarrolla diabetes tienen un mayor riesgo de fractura de cadera que las mujeres posmenopáusicas no diabéticas.
Gerdhem et al. (2005)[28]	Evaluar la susceptibilidad a la fractura retrospectivamente y prospectivamente hasta por 6.5 años.	1,132 mujeres de 75 años	Las mujeres mayores con diabetes y sin insuficiencia renal severa tienen una masa ósea alta y un recambio óseo bajo. No es probable que la alta masa ósea y el bajo recambio óseo tengan una fuerte influencia en la susceptibilidad a la fractura.
de Liefde et al. (2005)[29]	Determinar la asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM), la densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas.	6,655 hombres y mujeres de 55 años o más	Los sujetos con DM tipo 2 y tolerancia a la glucosa alterada (TGA) tienen una DMO más alta. Mientras que los sujetos con TGA tienen un riesgo de fractura disminuido, los sujetos con DM (principalmente aquellos con DM ya establecida y tratada) tuvieron un mayor riesgo de fractura, probablemente debido a complicaciones a largo plazo asociadas con DM.
Chen et al. (2008)[30]	Evaluar la incidencia de fractura específica de la edad, el sexo y la urbanización y los riesgos relativos de fractura de cadera en la población diabética.	500,868 pacientes diabéticos	Se observaron mayores razones de riesgo de fractura de cadera en pacientes diabéticos más jóvenes y en aquellos que vivían en áreas rurales.
Schwartz (2011)[31]	Determinar si el puntaje de la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral y el puntaje del algoritmo de riesgo de fractura de la Organización Mundial de la Salud (FRAX) están asociados con el riesgo de fractura de cadera y no espinal en adultos mayores con DM tipo 2.	770 mujeres con DM, y 1,199 hombres con DM.	En los adultos mayores con DM2, el puntaje de DMO del cuello femoral se asoció con el riesgo de fractura de cadera y no espinal. En estos pacientes, en comparación con los participantes sin DM, el riesgo de fractura fue mayor.

Cuadro 1. Estudios sobre la relación de DM2 y riesgo de fractura de cadera.

Autor/ Año	Objetivo	Tipo de estudio	Hallazgos
Jung (2012)[32]	Comparar la incidencia de fracturas y el riesgo de osteoporosis de pacientes diabéticas tipo 2 con las de una cohorte hipertensiva no diabética.	Un grupo de 1,268 diabéticos y 1,014 pacientes hipertensos.	Se observó un mayor riesgo de fractura en mujeres diabéticas tipo 2 con complicaciones microvasculares
Martínez-Laguna et al. (2015)[33]	Estimar el riesgo de fractura en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico.	58,483 pacientes con DM2 y 113,448 controles	Los pacientes con DM2 recién diagnosticados tienen un riesgo 20% mayor de fractura de cadera
Wallander et al. (2017)[34]	Investigar el riesgo de fracturas de cadera y lesiones por caídas no esqueléticas en hombres y mujeres mayores con y sin DM2.	429, 313 individuos 79,159 individuos con DM2 de los cuales el 45% con insulina (DM2-I) y el tratamiento oral (DM2-O) y 14% sin tratamiento (DM-N).	En los hombres, el riesgo de fractura de cadera solo aumentó en aquellos con DM2-I, pero en las mujeres, tanto el diagnóstico de DM2-O como la DM2-I estaban relacionados con un mayor riesgo de fractura de cadera.
Horii et al. (2019)[35]	Estudiar los factores de riesgo asociados con fracturas	2,112 pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años) con DM2	En pacientes de edad avanzada con DM2, el factor clave asociado con las fracturas fue el uso de tiazolidinas en hombres y mujeres.

Referencias

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas, 8a ed. Bruselas: IDF; 2016. Disponible en: https://diabetesatlas.org

2. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönnemaa T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care. 1999; 22(7):1196-1200.

3. Muñoz-Torres M, Jódar E, Escobar-Jiménez F, López-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Calcif Tissue Int. 1996; 58(5):316-319.

4. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. J Endocrinol. 1998; 159(2):297-306.

5. Miazgowski T, Czekalski S. A 2-year follow-up study on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with long-standing insulin-dependent diabetes mellitus. Osteoporos Int. 1998; 8(5):399-403.

6. Heath H, Melton LJ, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. N Engl J Med. 1980; 303(10):567-570.

7. Sosa M, Dominguez M, Navarro MC, Segarra MC, Hernández D, de Pablos P et al. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 1996; 10(4):201-205.

8. Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. Diabetologia. 1999; 42(8):920-925.

9. Sánchez-de-Diego C, Artigas N, Pimenta-Lopes C, Valer JA, Torrejon B, Gama-Pérez P et al. Glucose restriction promotes osteocyte specification by activating a PGC-1α-dependent transcriptional program. iScience. 2019; 15:79-94.

10. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ, Blue Mountains Eye. Diabetes and risk of fracture: The blue mountains eye study. Diabetes care. 2001; 24(7):1198-1203.

11. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(1):32-38.

12. Rivas-Alpizar E, Zerquera-Trujillo G, Hernández-Gutiérrez C, Vicente-Sánchez B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud. Revista Finlay. 2017; 7(1): 229-250.

13. Organización Mundial de la Salud. Informa mundial sobre la diabetes. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255

14. Sarmiento, EG, Calleja, IP, Gimeno, ML, y Lenguas, JAC. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. Revista Española de Cardiología Suplementos. 2005; 5 (4): 30D-37D.

15. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the nurses' health study. Diabetes Care 2006; 29(7):1573–1578.

16. Melton III LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. J Bone Miner Res. 2008; 23(8):1334–1342.

17. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. J Bone Miner Res. 2009; 24(4):702–709.

18. NIH. Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA. 2001; 285:785-795.

19. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O´Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev. 1985; 7:178-208.

20. Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone. 1995; 17: S505-S511.

21. Reza-Albarrán A. A. Osteoporosis. Gac Med Mex. 2016;152 Suppl 1:84-89.

22. Poiana C, Capatina C. Fracture risk assessment in patients with diabetes mellitus. Journal of Clinical Densitometry. 2017; 20(3), 432-443.

23. Gregorio F, Cristallini S, Santeusanio F, Filipponi P, Fumelli P. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? Diabetes Res Clin Pract. 1994; 23(1):43-54.

24. Chiang JI, Li TC, Li CI, Liu CS, Meng NH, Lin WY et al. Visit-to-visit variation of fasting plasma glucose is a predictor of hip fracture in older persons with type 2 diabetes: the Taiwan Diabetes Study. Osteoporos Int. 2016; 27(12):3587-3597.

25. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2(10):819-829.

26. Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, Beattie BL, Bergman H, Hébert R, et al. Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: report from the Canadian study of health and aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004; 59(12):1310-1317.

27. Dede AD, Tournis S, Dontas I, Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. Metabolism. 2014; 63(12): 1480-1490.

28. Nicodemus KK, Folsom AR, Iowa Women's Health Study Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. Diabetes Care. 2001; 24:1192–1197.

29. Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, et al. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. Osteoporos Int. 2005; 16:1506–1512.

30. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CEDH, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. Osteoporos Int. 2005; 16: 1713–1720.

31. Chen HF, Ho CA, Li CY. Increased risks of hip fracture in diabetic patients of Taiwan: a population-based study. Diabetes Care. 2008; 31: 75–80.

32. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Study of osteoporotic fractures (SOF) research group; Osteoporotic fractures in men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA. 2011; 305: 2184–2192.

33. Jung JK, Kim HJ, Lee HK, et al. Fracture incidence and risk of osteoporosis in female type 2 diabetic patients in Korea. Diabetes Metab J. 2012; 36(2): 144–150.

34. Martinez-Laguna D, Tebe C, Javaid MK, Nogues X, Arden NK, Cooper C, et al. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. Osteoporos Int. 2015; 26(2): 827-833.

35. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study from the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). J Bone Miner Res. 2017; 32(3): 449-460.

36. Horii T, Iwasawa M, Kabeya Y, Shimizu J, Atsuda K. Investigating the risk of bone fractures in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. BMC Endocr Disord. 2019; 19(1): 81.

37. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O´Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev. 1985; 7:178-208.

38. Riggs BL, Melton LJ, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone. 1995; 17: S505-S511.

39. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. Endocr Rev. 1996; 17(4): 333-368.

40. Frost H. A new direction for osteoporosis research; a review and proposal. Bone. 1991; 12(6): 429-437.

41. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part I: Biochemistry and variability. Clin Biochem Rev. 2005; 26(4): 97-122.

42. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature. 2003; 423(6937): 349-355.

43. Kimura H, Kwan KM, Zhang Z, Min JD, Darnay BG, Behringer RR, Nakamura T, Crombrugghe B, Akiyama H. Cthrc1 is a positive regulator of osteoblastic bone formation. PLoS One. 2008; 9(3): e3174. doi: 10.1371 / journal.pone.0003174.

44. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. Arch Biochem Biophys. 2008; 473(2): 201-209.

45. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. Diabetes Care. 2007; 30(4):835-841.

46. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Bone. 1993; 14(1):29-33.

47. Lecka-Czernik B. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: basic biology. Diabetologia. 2017; 60(7):1163-1169.

48. Wei J, Shimazu J, Makinistoglu MP, Maurizi A, Kajimura D, Zong H et al. Glucose uptake and Runx2 Synergize to Orchestrate osteoblast Differentiation and bone formation. Cell. 2015; 161(7):1576-1591.

49. Montagnani A, Gonnelli S, Alessandri M, Nuti R. Osteoporosis and risk of fracture in patients with diabetes: an update. Aging Clin Exp Res. 2011; 23(2):84-90.

50. Frye EB, Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins. Advanced glycation end product-dependent

increase in imidazolium cross-links in human lens proteins. J Biol Chem. 1998; 273(30):18714-18719.

51. Monnier VM, Sell DR, Genuth S. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1043: 567-581.

52. Tang SY, Allen MR, Phipps R, Burr DB, Vashishth. Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. Osteoporos Int. 2009; 20(6):887-894.

53. Vashishth D. The role of the collagen matrix in skeletal fragility. Curr Osteoporos Rep. 2007; 5(2):62-66.

54. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR, et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(7):2380-2386.

55. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. J Bone Miner Res. 1996; 11(7):931-937.

56. Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Horie K, Maeda K, Kurokawa K, et al. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. J Am Soc Nephrol. 1997; 8(2):260-270.

57. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ 3rd, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Bone Miner Res. 2014; 29(4):787-795.

58. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, Baum T, Schwartz AV, Joseph GB, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. J Bone Miner Res. 2013; 28(2):313-324.

59. Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, Balian G, Hurwitz SR. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. Connect Tissue Res. 2000; 41(2):81-91.

60. Topping RE, Bolander ME, Balian G.Type X collagen in fracture callus and the effects of experimental diabetes. Clin Orthop Relat Res. 1994; 308: 220-228.

61. Brookes M. The vascular reaction of tubular bone to ischaemia in peripheral occulusive vascular disease. J. Bone Joint Surg. Br. 1960; 42-B: 110–125.

62. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, et al. 2015. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). Diabetes Care. 2015; 38: 1913– 1920.

63. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. Eur. J. Endocrinol. 2016; 174(2): 115– 124.

64. Montagnani A, Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. Diabetes Obes Metab. 2013; 15(9):784-791.

65. Hamilton CJ, Jamal SA, Beck TJ, Khaled AS, Adachi JD, Brown JP, et al. Evidence for impaired skeletal load adaptation among Canadian women with type 2 diabetes mellitus: insight into the BMD and bone fragility paradox. Metabolism. 2013; 62(10):1401-1405.

66. Gorman E, Chudyk AM, Madden KM, Ashe MC. Bone health and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Physiother Can. 2011; 63(1):8-20.

67. Prisby RD, Swift JM, Bloomfield SA, Hogan HA, Delp MD. Altered bone mass, geometry and mechanical properties during the development and progression of type 2 diabetes in the Zucker diabetic fatty rat. J Endocrinol. 2008; 199(3):379-388.

68. Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, Hughes JM, Strotmeyer ES, Schwartz AV, et al. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the osteoporotic fractures in men study. J Bone Miner Res. 2010; 25(2):285-291.

69. Jokihaara J, Jarvinen TLN, Jolma P, et al. Renal insufficiency-induced bone loss is associated with an increase in bone size and preservation of strength in rat proximal femur. Bone 2006; 39: 353– 360.

70. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. Endocr Rev. 2013; 34(5):658-690.

71. Lai X, Price C, Modla S, Thompson WR, Caplan J, Kirn-Safran CB et al. The dependences of osteocyte network on bone compartment, age, and disease. Bone Res. 2015;3. pii: 15009.

72. Frikha-Benayed D, Basta-Pljakic J, Majeska RJ, Schaffler MB. Regional differences in oxidative metabolism and mitochondrial activity among cortical bone osteocytes. Bone. 2016; 90:15-22.

73. Dirckx N, Tower RJ, Mercken EM, Vangoitsenhoven R, Moreau-Triby C, Breugelmans T, et al. Vhl deletion in osteoblasts boosts cellular glycolysis and improves global glucose metabolism. J Clin Invest. 2018; 128(3):1087-1105.

74. Wei J, Shimazu J, Makinistoglu MP, Maurizi A, Kajimura D, Zong H et al. Glucose uptake and runx2 synergize to orchestrate osteoblast differentiation and bone formation. Cell. 2015; 161(7):1576-1591.

75. Esen E, Chen J, Karner CM, Okunade AL, Patterson BW, Long F. WNT-LRP5 signaling induces Warburg effect through mTORC2 activation during osteoblast differentiation. Cell Metab. 2013; 17(5):745-755.

76. Esen E, Lee SY, Wice BM, Long F. PTH Promotes bone anabolism by stimulating aerobic glycolysis via IGF Signaling. J Bone Miner Res. 2015; 30(11): 1959-1968.

77. Regan JN, Lim J, Shi Y, Joeng KS, Arbeit JM, Shohet RV et al. Up-regulation of glycolytic metabolism is required for HIF1α-driven bone formation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111(23):8673-8678.

78. Quinn JM, Tam S, Sims NA, Saleh H, McGregor NE, Poulton IJ et al. Germline deletion of AMP-activated protein kinase beta subunits reduces bone mass without altering osteoclast differentiation or function. FASEB J. 2010; 24(1):275-285.

79. Hardie DG. Keeping the home fires burning: AMP-activated protein kinase. J R Soc Interface. 2018; 15(138). doi: 10.1098/rsif.2017.0774.

80. Rinker TE, Hammoudi TM, Kemp ML, Lu H, Temenoff JS et al. Interactions between mesenchymal stem cells, adipocytes, and osteoblasts in a 3D tri-culture model of hyperglycemic conditions in the bone marrow microenvironment. Integr Biol (Camb). 2014; 6(3): 324-337.

81. Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2008; 19(5):161-166.

82. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell. 2007; 130(3):456-469.

83. Movahed A, Larijani B, Nabipour I, Kalantarhormozi M, Asadipooya K, Vahdat K, et al. Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. J Bone Miner Metab. 2012; 30(6): 683-691.

84. Kawai M, Rosen CJ. PPARγ: a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2010; 6(11):629-636.

85. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. Nat Med. 2007; 13(7):791-801.

86. Lecka-Czernik B, Moerman EJ, Grant DF, Lehmann JM, Manolagas SC et al. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. Endocrinology. 2002; 143(6):2376-2384.

87. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. Bone. 2003; 33(4):646-651.

88. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. Endocr Rev. 2010; 31(3):266-300.

89. Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Calcif Tissue Int. 1998; 63(2):107-111.

90. Viégas M, Costa C, Lopes A, Griz L, Medeiro MA, Bandeira F. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. J Diabetes Complications. 2011; 25(4):216-221.