

Diabetes *mellitus* tipo 2 y osteoporosis

García-Martín A, Muñoz-Torres M

Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

Correspondencia: Manuel Muñoz-Torres - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Avda. Dr. Oloriz 16 - 180012 Granada (España)

Correo electrónico: mmt@mamto.es

La osteoporosis y la diabetes *mellitus* son dos enfermedades de alta prevalencia que se asocian a un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad, y con un sustancial impacto sobre la morbilidad y mortalidad de la población general.

Aunque diversos estudios observacionales han investigado la asociación entre ambas, el mecanismo por el que la diabetes favorece la aparición de fracturas no se encuentra adecuadamente establecido.

En la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en pacientes con diabetes tipo 2 se ha demostrado un aumento de la densidad mineral ósea¹, a pesar de lo cual existe un riesgo de fractura incrementado de 1,5 para fractura de cadera, húmero proximal y radio distal². En cuanto al riesgo de fractura vertebral, los resultados son menos uniformes aunque la mayoría de los estudios también muestran un aumento del riesgo^{3,4}.

La hiperglucemia ejerce tanto efectos directos sobre las células óseas, especialmente el osteoblasto, como efectos indirectos a través de la formación de productos derivados de la glicación.

In vitro, los niveles elevados de glucemia estimulan o inhiben la proliferación osteoblástica en función de la fase del ciclo celular. La diferenciación de estas células se suprime especialmente, lo que se pone de manifiesto con el descenso en la producción de osteocalcina, del depósito de calcio y de la mineralización ósea. La expresión de los receptores para la parathormona y la vitamina D también está disminuida. Asimismo, la hiperglucemia afecta la funcionalidad de los osteoblastos a través de la inducción de una respuesta osmótica mediada por su sensibilidad al medio ácido inducido por el lactato⁵.

La hiperglucemia también altera la formación de las fibras de colágeno lo que reduce la formación de matriz extracelular proteica y la mineralización. Los productos finales de la glicación avanzada (AGEs) se forman *in vivo* mediante la reacción de Maillard, una reducción de la glucosa con las proteínas para formar productos lábiles que posteriormente se estabilizan dando lugar a una modificación irreversible, no enzimática y postranscripcional de la proteína involucrada⁶.

Los altos niveles de AGEs y su acumulo juega un papel esencial en el desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes⁷. Niveles elevados de AGEs se han encontrado en diversos tejidos y se han relacionado con un bajo recambio tisular en tendones, piel, placas amiloideas o cartílago. El acumulo a nivel óseo reduce la actividad del osteoblasto por la unión de los productos AGEs con receptores específicos (RAGE), altera la osteoclastogénesis y disminuye la mineralización. El colágeno de la matriz extracelular modificado por los AGEs es más difícil de eliminar por las enzimas hidrolíticas lo que incrementa la fragilidad ósea. Asimismo, la presencia de AGEs interfiere en la interacción entre las células óseas y la matriz extracelular⁵. Por tanto, la glicación en exceso puede afectar las propiedades óseas, y este efecto se evidencia sobre todo a nivel cortical por acumulo de AGEs como la pentosidina en los sitios del esqueleto con menor rotación⁸.

Además, la hiperglucemia aguda y crónica ha demostrado suprimir la expresión de los genes asociados con la maduración de los osteoblastos en ratones con diabetes⁵. En contraposición, Miranda Díaz y cols. en el artículo publicado en este número demuestran que la expresión génica de RANKL, *ratio* RANKL/OPG y Runx2 se encuen-

tra alterada en cultivos de osteoblastos procedentes de pacientes diabéticos con fractura de cadera con un incremento de la misma⁹. Los autores postulan que estos hallazgos conllevarían un mayor número de osteoblastos menos diferenciados con mayor expresión de RANKL, por lo que habría una mayor activación de la osteoclastogénesis, una mayor tasa de remodelación y, por tanto, una influencia negativa sobre la resistencia ósea. Sin embargo, estudios histomorfométricos en pacientes con diabetes han mostrado un bajo reclutamiento de osteoblastos junto a una disminución de las tasas de aposición mineral¹⁰.

En definitiva, evitar la glicación mediante el control de la hiperglucemia y la consecuente disminución de AGEs debe constituir la herramienta más efectiva para retrasar y aminorar las complicaciones óseas de los pacientes diabéticos.

Bibliografía

1. Janghorbani M, van Dam RM, Willet WC, Hu FB. Systematic review of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
2. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Scheriner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32-8.
3. Vestegaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
4. 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;24:702-9.
5. Blakytyn R, Spraul M, Jude EB. Review: The diabetic bone: a cellular and a molecular perspective. *Int J Low Extrem Wounds* 2011;10:16-32.
6. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995;46:223-234.
7. Morales S, García-Salcedo JA, Muñoz-Torres M. Pentosidine: a new biomarker in diabetes mellitus complications. *Med Clin (Barc)* 2011;136:298-302.
8. Odetti P, Rossi S, Monacelli F, Poggi A, Cirnigliaro M, Federici M, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann NY Acad Sci* 2005;1043:710-7.
9. Miranda Díaz C, Giner García M, Montoya García MJ, Vázquez Gámez MA, Moruno R, Miranda García MJ, et al. Estudio génico (OPG, RANKL, Runx2 y receptores AGE) en cultivos de osteoblastos humanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fractura de cadera. Influencia de los niveles de glucosa y AGEs. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 [Epub ahead of print].
10. Goodman WG, Hori MT. Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization. *Diabetes* 1984;33:825-31.