

Impacto de la diabetes mellitus tipo 1 en la salud del hueso

Impact of type 1 diabetes mellitus in bone health

Alex Ramos MD¹ <https://orcid.org/0009-0009-7812-3557>
Jorge Arriaga MD¹ <https://orcid.org/0009-0000-7063-4648>
Yesenia Escudero MD¹ <https://orcid.org/0009-0008-5291-2200>
María del Cisne Narvaez MD¹ <https://orcid.org/0009-0007-3270-823X>
Katheryn Toro MD¹ <https://orcid.org/0009-0009-1625-7955>
Cristian Cisneros MD¹ <https://orcid.org/0009-0003-1739-7067>
Liliam Morales MD¹ <https://orcid.org/0009-0006-0968-2062>
Alex Morales, MD, MgSc¹ <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

***Autor de correspondencia:** Alex Ramos, Médico. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Correo electrónico: geovaramos028@gmail.com

Received: 08/26/2024 Accepted: 10/15/2024 Published: 11/12/2024 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14317644>

Resumen

Los pacientes diabéticos cargan consigo un enorme abanico de comorbilidades que impactan negativamente en su calidad de vida. Entre estas, se puede destacar que los individuos diabéticos son sumamente propensos a padecer de fracturas patológicas. La evidencia señala que los individuos con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tienen un mayor riesgo que aquellos con diabetes mellitus tipo 2, lo cual se puede explicar a través del déficit absoluto de insulina que se visualiza en el primer grupo, lo cual tiene bastas implicaciones en la salud del hueso, sobre todo a temprana edad. No obstante, cabe destacar que son múltiples los mecanismos implicados en la disminución de la salud ósea de los individuos diabéticos. No conforme con el riesgo incrementado de fracturas, también se debe reconocer que los pacientes diabéticos tienden a tener resultados de recuperación menos satisfactorios y sus recuperaciones tienden a ser más prolongadas. En vista de esta problemática la mejor aproximación sería un enfoque preventivo que permita identificar a los individuos de alto riesgo para así ofrecer las medidas terapéuticas pertinentes, pero se necesitan de más investigaciones que provean marcadores paraclínicos con un buen potencial predictivo para poder estratificar a las poblaciones en alto y bajo riesgo. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos fisiopatológicos que explican la aparición de estas complicaciones en el contexto de un paciente con DM1; asimismo, se revisará la evidencia actual que correlaciona la DM1 con complicaciones como las fracturas.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, salud ósea, metabolismo óseo, fracturas, hiperglicemia.

Abstract

Diabetic patients carry a large array of comorbidities that negatively impact their quality of life. Among these, it has been highlighted that diabetic individuals are highly prone to developing pathologic fractures. Evidence suggests that individuals with type 1 diabetes mellitus (DM1) have a greater risk in this regard than those with type 2 diabetes mellitus, which may be due to the absolute insulin deficit observed in the first group, which has implications on bone health, especially at an early age. Nevertheless, it should be noted that multiple mechanisms are involved in the reduction of bone health in diabetic individuals. Beyond the increased risk of fractures, diabetic patients also tend to have less satisfactory and more prolonged recoveries. Given this panorama, the best approach would be a preventive focus that would allow individuals at high risk in order to offer the necessary preventive measures, but further research on paraclinical markers with better predictive potential is necessary to stratify the populations by high and low risk. The objective of this review is to evaluate the pathophysiologic mechanisms explaining the development of these complications in the context of patients with DM1; likewise, the current evidence will be revised correlating DM1 with complications such as fractures.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, bone health, bone metabolism, fractures, hyperglycemia.



La diabetes mellitus (DM) representa uno de los problemas de salud pública más importantes de la actualidad. Se estima que para el año 2017 cerca de 451 millones de adultos vivían con DM en el mundo, con una proyección a aumentar a casi 700 millones para 2045 de no tomar ningún tipo de acción preventiva eficaz¹. Típicamente, la DM se subclasifica en DM tipo 1 (DM1) y DM tipo 2 (DM2), haciendo referencia a la necesidad de la primera por el uso de insulina mientras que en la segunda se usan predominantemente antidiabéticos orales². Las poblaciones afectadas por estos dos tipos de DM son completamente diferentes; en efecto, la DM1 tiene preferencia por los individuos jóvenes menores de 20 años, mientras que la DM2 tiene su pico de prevalencia después de los 40 años y en individuos con factores de riesgo como la obesidad².

La mayor preocupación en relación a la DM recae sobre las complicaciones que esta acarrea como la enfermedad cardiovascular³⁻⁸ y las complicaciones micro y macrovasculares⁹. Aunque es cierto que la primera causa de muerte en individuos con DM guarda relación con la esfera cardiovascular, existen otro tipo de complicaciones que repercuten de igual forma en la calidad de vida de los individuos que padecen DM. Por ejemplo, los individuos que padecen DM tienen un riesgo relativo sumamente mayor de sufrir fracturas en diferentes sitios anatómicos que la población general¹⁰. Se debe tener en cuenta que las fracturas representan una de las principales causas de discapacidad; además, el proceso de recuperación de una fractura puede representar una gran morbilidad al relacionarse con complicaciones como el tromboembolismo pulmonar por el encamamiento prolongado¹¹.

Se ha determinado que el metabolismo óseo está perturbado en individuos con DM, fenómeno que puede estar desencadenado por múltiples vías fisiopatológicas que tienen como punto de encuentro la hiperglicemia y la inflamación crónica¹². De igual forma, se ha visto que los individuos con DM1 tienen mayor riesgo de desarrollar artrosis de las articulaciones y otros procesos como la artritis reumatoide^{13,14}. En líneas generales, el paciente con DM1 posee un abanico de complicaciones que perjudican la salud del hueso desde un punto de vista u otro. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos fisiopatológicos que explican la aparición de estas complicaciones en el contexto de un paciente con DM1; asimismo, se revisará la evidencia actual que correlaciona la DM1 con complicaciones como las fracturas.

FISIOPATOLOGÍA DEL DETERIORO ÓSEO EN LA DIABETES MELLITUS

El deterioro de la calidad de la estructura ósea en el paciente diabético no se puede explicar a través de un solo mecanismo, ya que son múltiples las vías fisiopatológicas implicadas en la disminución de la calidad estructural y molecular del hueso. Primeramente, la hiperglicemia se correlaciona con la aparición de productos de glicosilación avanzada (PGA), los cuales tienen un impacto negativo en la salud del hueso¹⁵. Se ha demostrado que la concentración de PGA aumenta con el pasar de los años y estos tienden a sedimentarse en

tejidos como el riñón, las placas ateromatosas y el hueso; no obstante, en pacientes diabéticos el incremento en la concentración de PGA es sumamente mayor¹⁶.

En primera instancia, se ha visto que la excesiva acumulación de PGA en el hueso tiende a formar enlaces cruzados con las fibras de colágeno tanto en el hueso trabecular como en el hueso cortical, lo cual vuelve al hueso menos flexible y más propenso a romperse ante fuerzas deformantes¹⁵. En el caso particular del hueso, se ha visto que el PGA más abundante es la pentosidina, y que este a su vez se correlaciona directamente con los niveles de HbA1C, el cual puede actuar como marcador indirecto de estabilidad ósea¹⁷. Adicionalmente, la biomecánica del hueso parece alterarse por la presencia de pentosidina sin haber modificaciones importantes de la densidad ósea, por tanto el daño mediado por la DM no necesariamente requiere de disminución de la densidad ósea sino de alteraciones en la microestructura del hueso mediado por alteraciones en la estructura del colágeno^{18,19}.

Adicional a las alteraciones del colágeno, los PGA parecen afectar el hueso a través de la interferencia del desarrollo y funcionamiento normal de las células óseas. Los PGA afectan la expresión de varios genes del osteoblasto, la célula encargada de la formación de nuevo hueso²⁰. Adicionalmente, se ha visto que la presencia de PGA inhibe la diferenciación de los osteoclastos, lo cual resulta en alteración de la integridad de la matriz de colágeno por la disminución en el recambio de la misma²¹. En estudios *in vitro* se ha demostrado que los PGA se correlacionan con una mayor expresión de esclerostina y menor expresión de RANKL, resultando en inhibición de la formación de nuevo hueso e inhibición del recambio óseo, respectivamente²². Adicionalmente, las perturbaciones moleculares del tejido óseo, incluyendo las modificaciones del colágeno mediadas por los PGA, hacen que dicho tejido no sea reconocido por la maquinaria de remodelación, resultando en una acentuada disminución del recambio óseo, y por ende en mayor fragilidad del tejido²³.

Por otro lado, la hiperglicemia altera la expresión de genes de las células mesenquimales (CM), disminuyendo su diferenciación hacia osteoblastos. No conforme con disminuir la diferenciación hacia osteoblastos, la hiperglicemia también altera la expresión de genes de osteoblastos ya diferenciados, generando que estos participen en menor medida en el recambio óseo y por tanto se genere un hueso de menor calidad¹². Además, se debe tomar en cuenta que la inflamación crónica de bajo grado sostenida por los adipocitos enfermos del paciente diabéticos también genera un impacto en la salud ósea. En efecto, tanto las especies reactivas de oxígeno (ERO) como las citocinas proinflamatorias tales como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) son capaces de inducir la apoptosis de los osteoblastos²⁴.

En adición, la señalización de las citocinas proinflamatorias en conjunto con el daño por ERO inhiben la vía WNT, necesaria para la diferenciación de CM a osteoblastos, y activan la vía del PPAR- γ lo cual resulta en una mayor diferenciación de CM a adipocitos en el tejido óseo, generando un círculo vicioso de producción de citocinas proinflamatorias y ERO, por

tanto disminuyendo la salud del hueso¹². En otros estudios, se ha demostrado que la deficiencia de insulina y del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1), impacta de forma negativa en la mineralización y mantenimiento del hueso²⁵. Esto se debe a que la insulina ejerce un efecto regulador de la actividad osteoblástica a través de la expresión de receptores de superficie, lo cual a su vez es regulado por la actividad del IGF-1 y su receptor²⁶. Debido a lo anterior, se espera que en los pacientes con DM1 a pesar de ser niños tengan un impacto más importante en la salud ósea que los adultos con DM2, a menos que sean estadios muy avanzados de la enfermedad²⁷.

En otro orden de ideas, otros factores inherentes a la DM también impactan en la salud ósea de forma indirecta. Por ejemplo, el incremento en la glicosuria incrementa significativamente la excreción de calcio, lo cual a su vez altera el perfil de funcionamiento de la hormona paratiroidea (PTH)²⁸. En adición, también se ha visto que la hiperglicemia *per se* es capaz de disminuir los niveles de PTH y de vitamina D activa en individuos con DM, afectando negativamente el recambio óseo de estos individuos²⁷.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y RIESGO PARA FRACTURAS

Un gran compendio de evidencia ha demostrado que el riesgo de fracturas osteoporóticas es significativamente mayor en individuos con DM1 y DM2. Asimismo, la evidencia sustenta que en la mayoría de los escenarios los individuos con DM1 tienen mayor riesgo de fractura que los individuos con DM2, después de realizar ajustes para edad y otras variables²⁹. Un meta análisis mostro que el riesgo relativo (RR) para cualquier tipo de fractura era significativamente mayor en individuos con DM que en individuos sin DM; por ejemplo, el RR para fractura de cadera en individuos con DM fue de 1,77, comparado con el 1,0 de la población general³⁰. Otro estudio demostró que el RR para fractura de cadera era de 6,3 para individuos con DM1 y de 1,7 para individuos con DM2, lo cual deja posicionada a la DM1 como un factor de riesgo para fractura superior a la DM2³¹.

La razón por la que se están viendo más individuos con DM1 presentando fracturas que individuos con DM2 se debe a la mejoría sustancial en el control glicémico de estos pacientes que se ha visto en las últimas décadas. Por tanto, es más frecuente encontrarse con individuos con DM1 en edad adulta y por tanto con mayor riesgo de desarrollar fracturas³². Una revisión sistemática encontró que el RR para cualquier tipo de fractura patológica en individuos con DM1 era de 3,16 (95% IC 1,51-6,63 $p=0,002$); asimismo, se encontró que hombres y mujeres con DM1 tenían de 2 a 4 veces más riesgo de desarrollar cualquier tipo de fractura que aquellos individuos sin DM. Adicionalmente, el RR para fractura de cadera y fractura espinal fue de 3,78 y 2,88 respectivamente, lo cual supone un riesgo¹⁰.

Otro estudio evaluó el impacto de la DM en el riesgo de fractura en sitios específicos y encontró que el incremento más significativo en el riesgo se encontraba en las fracturas de cadera, fracturas de brazo y fracturas de tobillo, con un RR

de 1,77, 1,47 y 1,24 respectivamente (IC 95%). Por otro lado, no se encontró un aumento significativo en el riesgo de fracturas distales de antebrazo y fracturas vertebrales³⁰. Aunque algunos estudios discrepan entre sí en aspectos mínimos, todos coinciden en que la DM es un factor de riesgo importante para fracturas y, además, que se deben considerar como un factor agravante en el proceso de recuperación de las mismas, ya que se ha establecido que los individuos con DM1 tienden a tener peor recuperación y estas tienden a ser más prolongadas³³.

Conclusión

Los pacientes diabéticos cargan consigo un enorme abanico de comorbilidades que impactan negativamente en su calidad de vida. Entre las diferentes comorbilidades se puede destacar que los individuos con DM son sumamente propensos a padecer de fracturas patológicas. La evidencia señala que los individuos con DM1 tienen un mayor riesgo que aquellos con DM2, lo cual se puede explicar a través del déficit absoluto de insulina que se visualiza en el primer grupo, lo cual tiene bastas implicaciones en la salud del hueso, sobre todo a temprana edad. No obstante, cabe destacar que son múltiples los mecanismos implicados en la disminución de la salud ósea de los individuos con DM. No conforme con el riesgo incrementado de fracturas, también se debe reconocer que los pacientes diabéticos tienden a tener resultados de recuperación menos satisfactorios y sus recuperaciones tienden a ser más prolongadas. En vista de esta problemática la mejor aproximación sería un enfoque preventivo que permita identificar a los individuos de alto riesgo para así ofrecer las medidas terapéuticas pertinentes, pero se necesitan de más investigaciones que provean marcadores paraclínicos con un buen potencial predictivo para poder estratificar a las poblaciones en alto y bajo riesgo.

Referencias

1. Cho, N. H. et al. IDF Diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 138, 271–281 (2018).
2. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* enero de 2013;36(Suppl 1):S67-74.
3. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: ¿Where Are We Going? *Latinoamericana de Hipertensión.* 2018;13(6):621-9.
4. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoamericana de Hipertensión.* 2018;13(4):400-15.
5. Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes

mellitus. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019;38(6):754-7.

6. Maestre C, Tiso D´Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Internacional*. 2011;3(1):17-25.
7. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019;38(2):234-9.
8. Ortiz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndrome Cardiometabólico*. 2018;8(1):27-42.
9. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 10 de octubre de 2015;6(13):1246-58.
10. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 Diabetes and Risk for Fracture: Meta-analysis and Review of the Literature. *Diabet Med*. septiembre de 2015;32(9):1134-42.
11. Abelseth G, Buckley RE, Pineo GE, Hull R, Rose MS. Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma*. 1996;10(4):230-5.
12. Murray, Coleman. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *IJMS*. 30 de septiembre de 2019;20(19):4873.
13. Alenazi AM, Alshehri MM, Allothman S, Alqahtani BA, Rucker J, Sharma N, et al. The Association of Diabetes with Knee Pain Severity and Distribution in People with Knee Osteoarthritis using Data from the Osteoarthritis Initiative. *Sci Rep*. 4 de marzo de 2020;10:3985.
14. Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6219730.
15. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(6):320-6.
16. Vaculík J, Braun M, Dungal P, Pavelka K, Stepan JJ. Serum and bone pentosidine in patients with low impact hip fractures and in patients with advanced osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 22 de julio de 2016;17:308.
17. Joad S, Ballato E, Deepika F, Gregori G, Fleires-Gutierrez AL, Colleluori G, et al. Hemoglobin A1c Threshold for Reduction in Bone Turnover in Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology [Internet]*. 2021 [citado 5 de febrero de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2021.788107>.
18. Martin RM, Correa PH. Bone quality and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010 Mar; 54(2):186-99.
19. Vashishth, D.; Gibson, G.J.; Khoury, J.I.; Schaffler, M.B.; Kimura, J.; Fyhrie, D.P. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001, 28, 195–201.
20. Meng H-Z, Zhang W-L, Liu F, Yang M-W. Advanced Glycation End Products Affect Osteoblast Proliferation and Function by Modulating Autophagy Via the Receptor of Advanced Glycation End Products/Raf Protein/Mitogen-activated Protein Kinase/Extracellular Signal-regulated Kinase Kinase/Extracellular Signal-regulated Kinase (RAGE/Raf/MEK/ERK) Pathway. *J Biol Chem*. 20 de noviembre de 2015;290(47):28189-99.
21. Li Z, Li C, Zhou Y, Chen W, Luo G, Zhang Z, et al. Advanced glycation end products biphasically modulate bone resorption in osteoclast-like cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1 de marzo de 2016;310(5):E355-366.
22. Tanaka, K.; Yamaguchi, T.; Kanazawa, I.; Sugimoto, T. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2015, 461, 193–199. [.]
23. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*. 13 de julio de 2015;2015:e421746.
24. Amarasekara DS, Yu J, Rho J. Bone Loss Triggered by the Cytokine Network in Inflammatory Autoimmune Diseases. *J Immunol Res*. 2015;2015:832127.
25. Crane, J.L.; Zhao, L.; Frye, J.S.; Xian, L.; Qiu, T.; Cao, X. IGF-1 Signaling is Essential for Differentiation of Mesenchymal Stem Cells for Peak Bone Mass. *Bone Res*. 2013, 1, 186–194.
26. Napoli, N.; Chandran, M.; Pierroz, D.D.; Abrahamsen, B.; Schwartz, A.V.; Ferrari, S.L.; IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2017, 13, 208–219. [CrossRef].
27. Hofbauer, L.C.; Brueck, C.C.; Singh, S.K.; Dobnig, H. Osteoporosis in Patients With Diabetes Mellitus. *J. Bone Miner. Res*. 2007, 22, 1317–1328.
28. Sultan, E.; Taha, I.; Saber, L.M. Altered Bone Metabolic Markers In Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glycemic Control. *J. Taibah Univ. Med. Sci*. 2008, 3, 104–116.
29. Vavanikunnel J, Charlier S, Becker C, Schneider C, Jick SS, Meier CR, et al. Association Between Glycemic Control and Risk of Fracture in Diabetic Patients: A Nested Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2019;104(5):1645-54.
30. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL: Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2019, 9:e024067. 10.1136/bmjopen-2018-024067.
31. Kanazawa I, Sugimoto T: Diabetes mellitus-induced bone fragility. *Intern Med*. 2018, 57:2773-2785. 10.2169/internalmedicine.0905-18.
32. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006 May; 55(5):1463-9.
33. Jiao H, Xiao E, Graves DT. Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. octubre de 2015;13(5):327-35.