

Diabetes y huesos

Carlos Ortega Millán

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco (Córdoba)

El jueves 23 de septiembre se desarrolló, en el contexto del 46° Encuentro de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), en Estocolmo, la mesa redonda denominada «Diabetes y huesos», que fue moderada por el Dr. H. Groop, perteneciente al Centro de Investigación Biomédica Folkhälsan de Helsinki (Finlandia), y el Dr. W. Jeffcoate, del Servicio de Diabetes y Endocrinología del Hospital Ciudad de Nottingham (Reino Unido).

El primer ponente fue el Dr. Peter Vestergaard, experto en osteoporosis del Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Universitario Aarhus (Dinamarca), cuya ponencia versó sobre la relación entre la osteoporosis y la diabetes. El segundo ponente fue el Dr. Matteo Monami, de la Unidad de Gerontología de la Universidad de Florencia (Italia), el cual trató el tema de los efectos de los fármacos hipoglucemiantes en el tejido óseo; y por último, la Dra. Patricia F. Ducy, del Departamento de Patología y Biología Celular de la Universidad de Columbia (Nueva York, Estados Unidos), trató el tema de los efectos del hueso en el metabolismo de la glucosa.

El Dr. Peter Vestergaard comenzó la sesión afirmando que los niveles altos de glucosa en sangre en los pacientes con diabetes alteran la estructura del tejido óseo, dando lugar a un «debilitamiento» del esqueleto que no puede ser visualizado por los estudios de imagen convencionales. Añadió que el daño renal y el estrechamiento de las arterias (aterosclerosis) pueden complicar aún más el problema, por un lado, al reducir la formación de vitamina D y, por otro lado, por la disminución del flujo sanguíneo a los huesos.

La reducción de la glucemia con fármacos podría disminuir los efectos negativos de la hiperglucemia sobre la resistencia ósea. Pero, a diferencia de otras clases de fármacos, la familia de las glitazonas parece aumentar el riesgo de fracturas. Esto se debe a que las glitazonas interfieren en la vía por la que las células madre mesenquimales se diferencian en las células óseas, actuando además negativamente en las aromatas (enzimas clave en el metabolismo óseo).

El Dr. Vestergaard añadió que los pacientes con diabetes tipo 1 tienen una densidad ósea disminuida debido a una serie de mecanismos, entre ellos, un aumento de la pérdida de calcio en la orina y el deterioro de la formación del tejido óseo. En la diabetes tipo 2, la relación es más compleja: a pesar de tener un ligero aumento de la densidad ósea debido generalmente a un mayor peso corporal, permanece aumentado el riesgo de fracturas. No obstante, refirió, a pesar de esto, el aumento de peso corporal puede en cierta medida dar protección en la prevención de fracturas en la diabetes. Por ello, concluyó el Dr. Vestergaard en este apartado que las diferencias en el metabolismo óseo entre la diabetes tipo 1 y 2 deben ser estudiadas. Esto incluye nuevas técnicas de imagen y el análisis de los marcadores de recambio óseo.

Finalmente, avisó sobre el hecho de tener cautela con respecto a los tradicionales medicamentos utilizados para tratar la osteoporosis: «La enfermedad ósea en la diabetes tiende a ser una condición de bajo remodelamiento (*turnover*) óseo y esto ha planteado la inquietud sobre el uso de los medicamentos antirresortivos tradicionales para la osteoporosis, ya que estos fármacos pueden reducir aún más dicho remodelamiento».

En la segunda presentación y en relación con los fármacos hipoglucemiantes y el tejido óseo, el Dr. Matteo Monami comenzó diciendo que el tratamiento con insulina no incide directamente en el metabolismo óseo, aunque estudios recientes realizados por su equipo demuestran que dicho tratamiento con insulina en pacientes con diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de fracturas, pero únicamente porque aumenta la incidencia de episodios de hipoglucemia en los pacientes, incrementando el riesgo de caídas y, por lo tanto, de fracturas. Curiosamente, el aumento del riesgo de fracturas se produjo más en varones, que habitualmente muestran una menor incidencia de fracturas espontáneas debido a la osteoporosis.

Por el contrario, la familia de las glitazonas incrementa la fragilidad ósea a través de la acción directa en su metabolismo.

Se ha demostrado que los pacientes tratados con rosiglitazona experimentaron un aumento del riesgo de fracturas óseas. El Dr. Monami indicó que el mayor impacto de la osteoporosis en la incidencia de fracturas entre las mujeres podría enmascarar el efecto de otros factores de riesgo, como la hipoglucemia.

El Dr. Monami y sus colegas analizaron los diferentes agentes que actúan sobre la resistencia a la insulina, en concreto, glitazonas y metformina, para ver si había un efecto sobre el riesgo de fractura. Ambos medicamentos reducen los niveles circulantes de insulina, por lo que podrían reducir el efecto que la insulina tiene sobre el «fortalecimiento» del hueso. Sin embargo, no se registró ninguna asociación entre el tratamiento con metformina y el riesgo de fractura.

Por el contrario, el Dr. Monami indicó que este trabajo apoyaba la teoría de que las glitazonas ejercen sus efectos de «debilitamiento» de los huesos por la acción directa sobre el metabolismo óseo, mediante el incremento de la diferenciación de células madre en células de grasa en lugar de células óseas. Las glitazonas también promueven la muerte de los osteoblastos, mientras que la metformina no ejerce ninguno de estos efectos sobre el metabolismo óseo.

El Dr. Monami concluyó diciendo que las fracturas óseas son un factor muy relevante para decidir el plan de tratamiento de fármacos para los pacientes con diabetes tipo 2.

La tercera ponente, la Dra. Patricia F. Ducy, habló sobre los nuevos estudios que identifican un producto molecular que conecta la remodelación ósea y el metabolismo glucémico. El trabajo sugiere que la diabetes puede ser tratada mediante un incremento de los niveles de la osteocalcina, una hormona producida en el hueso que regula el metabolismo de la glucosa.

La investigación en este ámbito de la Dra. Ducy estuvo inspirada en la observación de que la obesidad parece proteger a los mamíferos de la osteoporosis. Así, ella y su equipo propusieron hace una década que la remodelación ósea y el metabolismo energético de la glucosa podrían ser regulados por las mismas hormonas. En trabajos anteriores en modelos de roedores, Ducy y su equipo de trabajo identificaron la osteocalcina como una hormona que regula la tolerancia a la glucosa, al aumentar la secreción y sensibilidad de la insulina, mientras que otra molécula, «Esp», fue encontrada para ejercer la función opuesta. Los análisis genéticos y bioquímicos revelaron que la «Esp» y la osteocalcina se encuentran en la misma cascada molecular. Además, los ratones que no expresan «Esp» o aquellos a los que se les da osteocalcina recombinante están protegidos de la obesidad y la diabetes inducida por dieta.

La insulina actúa sobre los osteoblastos (células formadoras del hueso), de modo que los niveles elevados de insulina incrementan la liberación y activación de la osteocalcina por las células óseas; de hecho, aumentan la producción de la forma pre-hormona de la osteocalcina en osteoblastos y, por otro lado, aumentan la activación de la osteocalcina por los osteoclastos, el otro tipo de célula específica del hueso, cuya función es destruir (reabsorber) el hueso a través de un mecanismo dependiente del pH. La Dra. Ducy indicó que la reabsorción de hueso es suficiente para activar la osteocalcina (la forma inactiva es activada por el aumento de la acidez causada por la degradación del hueso por los osteoclastos). La Dra. Ducy comentó que estos estudios también revelan una forma novedosa de activar una hormona dependiente del pH.

La osteocalcina activada se libera en la sangre y alcanza a las células beta del páncreas para que aumente la producción de insulina, e incrementa la sensibilidad a la insulina en los tejidos (hígado, músculo y grasa).

En síntesis, la insulina actúa en las células óseas para aumentar el nivel de osteocalcina activa y así incrementar su propia producción y eficiencia en los tejidos diana.

La Dra. Ducy indicó que estos estudios identifican, por un lado, la señalización de la insulina en los osteoblastos como un eslabón clave molecular entre la remodelación ósea y el metabolismo de la glucosa; por otro, define un nuevo modo de activación de una hormona; y por último, refuerza la noción de que el hueso es un órgano endocrino.

Finalizó indicando que estos resultados refuerzan aún más la idea de que la diabetes puede ser tratada aumentando el nivel de osteocalcina e indican que los fármacos anti-resortivos que se usan actualmente para tratar la osteoporosis pueden, en algunos pacientes, causar intolerancia a la glucosa. A medida que disminuye la resorción ósea, estos fármacos disminuyen el nivel de osteocalcina activa liberada desde el hueso y, por lo tanto, podrían limitar su habilidad para favorecer la secreción y sensibilidad de la insulina. Esto, sin embargo, «sólo puede causar intolerancia a la glucosa en casos raros y extremos».

COMENTARIO

Es relevante que, en una reunión internacional como el 46º Encuentro de la EASD, llevado a cabo en Estocolmo, haya ocupado un espacio de interés la relación de la diabetes y el sistema óseo. A nadie interesado en la diabetes se le escapa que dicha relación no es un puro azar. Por un lado, en estudios observacionales y poblacionales se ha descrito un

mayor riesgo de fracturas, en especial de cadera, en pacientes con diabetes tipo 1 y 2^{1,2}, no dejando de ser curioso que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una mayor densidad mineral ósea en comparación con los pacientes con diabetes tipo 1 y la población general, y aún así siguen sin estar protegidos frente a las fracturas. Quizás por ello el Dr. Peter Vestergaard comentó la necesidad de profundizar en este tipo de hallazgos. Además, la menor densidad mineral ósea no explica completamente el aumento del riesgo de fracturas, por lo que se plantea que el factor que parece mediar en el aumento del riesgo de fractura en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 es el deterioro de la calidad ósea, y no la menor densidad ósea. Recordemos que en la diabetes puede existir un deterioro del metabolismo del calcio y la vitamina D (la hiperglucemia puede deteriorar la absorción renal de calcio, que se corrige cuando se controla la hiperglucemia) y que el desarrollo de insuficiencia renal se acompaña de un hiperparatiroidismo secundario o terciario, lo que agrava la situación.

De cualquier forma y como primera idea clave, habría que tener en cuenta las medidas más apropiadas para la prevención de fracturas en el esquema terapéutico del paciente con diabetes. En palabras del Dr. Peter Vestergaard, «como la retinopatía o la nefropatía diabética, las fracturas también pueden ser complicaciones asociadas a la diabetes», «un problema del que la comunidad médica debe ser consciente y al que debe enfrentarse».

Como segunda idea clave, manifestada por la Dra. Ducy, se debe tener en mente que el tejido óseo puede desempeñar un papel importante en la regulación de la glucemia por medio de una hormona liberada por los huesos, conocida como la osteocalcina³. La reabsorción ósea (proceso que se produce durante toda la vida para la formación de tejido óseo nuevo) convierte la osteocalcina inactiva en su forma activa por el aumento de la acidez del hueso y, de esa forma, se estimula la liberación de insulina en el torrente sanguíneo y mejora la captación de glucosa por las células. Esto nos lleva a plantearnos que la inhibición de la resorción ósea que producen algunos fármacos (bifosfonatos) para el tratamiento de la osteoporosis puede disminuir la activación de la osteocalcina y participar en el proceso de intolerancia a la glucosa, al menos en algunos pacientes, aunque esto necesitará de más estudios de investigación.

Por último y como tercer punto clave, se ha de tener en cuenta que en el arsenal farmacológico de la diabetes nos encontramos antidiabéticos (glitazonas) que se asocian con un incremento de fracturas en la diabetes mellitus tipo 2⁴ y otros fármacos como la insulina, en donde la hipoglucemia grave puede ser otro factor que contribuya al riesgo de caídas. No olvidemos que ya de por sí la diabetes avanzada se asocia a un riesgo mayor de caídas⁵ (neuropatía diabética, deterioro neuromuscular, deterioro de la visión debido a retinopatía o cataratas, etc.) y, por tanto, de fracturas en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett 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. Khazai NB, Beck GR Jr, Umpierrez GE. Diabetes y fracturas: una asociación infravalorada. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:435-45.
3. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 2010;142:296-308.
4. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845-51.
5. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1157-62.