



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**OSTEOPOROSIS Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES,
UNA PERSPECTIVA FISIOPATOGÉNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANDRÉS FAJARDO CUESTA

DIRECTOR: DR. CARLOS FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

OSTEOPOROSIS Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES, UNA PERSPECTIVA
FISIOPATOGÉNICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANDRÉS FAJARDO CUESTA

DIRECTOR: DR. CARLOS FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

ANDRÉS SANTIAGO FAJARDO CUESTA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106457583**. Declaro ser el autor de la obra: "OSTEOPOROSIS Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES, UNA PERSPECTIVA FISIOPATOGÉNICA", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 14 de septiembre de 2022



ANDRÉS SANTIAGO FAJARDO CUESTA

0106457583

AGRADECIMIENTO

Como primera instancia quiero agradecer a Dios, a mis padres, en especial a mi madre, y toda mi familia por el apoyo incondicional que me ha sido brindado a lo largo de esta trayectoria académica, a la Universidad Católica de Cuenca la cual abrió sus puertas y permitió que me convirtiera en un profesional de calidad dentro de la rama de la Medicina, a cada profesor quienes fueron participes en esta trascendencia intelectual, la cual llegó a su cúspide en el ámbito formativo, del mismo modo a todos mis amigos y compañeros que hicieron parte de este gran experiencia, además agradezco a varios profesionales que he conocido a lo largo de esta formación, los mismos que en ningún momento se negaron en brindarme un apoyo intelectual y motivacional, marcando así una huella en mi vida profesional y personal.

DEDICATORIA

A lo largo de este camino de vida, en el que he creado un lazo entre la medicina y mi persona, de tal manera que he descubierto un gran potencial para tratar de ayudar a los demás, dando todo lo posible, no me queda más que agradecer en primera instancia a Dios y a la Virgen del Cisne que me han prestado la vida para cumplir esta meta y en gran medida a mi madre Carmita Cuesta, quien fue el pilar fundamental para que esta meta se cumpla y aunque no estes aquí madre mía, te me adelantaste de este mundo, esto es por ti y para ti, quiero que sepas que jamás te olvidare cada día cada instante te siento junto a mí, donde quiera que estes siéntete orgullosa porque esto es por ti, mi suquita, tu hijo el doctorcito, lo cumplió mami, y seré ese medico como siempre me decías que sea, humilde, carismático y siempre con los cinco sentidos, de igual manera a quien siempre estuvo tras esta meta y quien me ha motivado y siendo mi otro pilar a usted tío Jorge Cuesta, quien ha estado siempre incondicionalmente, como casi un padre y amigo para mí y si tío lo logramos al fin, gracias por todo ese apoyo, que sin duda se lo recompensare. A ti Mayra quien fuiste esa mujer incondicional quien siempre estás conmigo en las buenas y en las malas lo terminamos mi amor y a mis hijos Ian Alejandro gracias por estos días y por ser ese motor que junto con tu hermano Camilo Santiago fueron esa motivación, para cumplir esta primera meta de las muchas que tendremos juntos, a mis tíos gracias por todo, por ese apoyo incondicional y motivación en estos últimos meses, a mis abuelos como de cariño Papisuco y Mamishagua les agradezco porque siempre estuvieron desde el inicio siendo ese apoyo, a mi padre Manuel Fajardo quien con su enseñanza me ha ayudado a fomentarme como persona y como no olvidarme de mi tia, mi ñaña Fanny Cuesta gracias por todo ese cariño y apoyo, a todas las personas antes mencionadas, las cuales pusieron su semilla de esperanza en mi día tras día, hoy pueden observar los grandes frutos, por y para cada uno de ustedes, les dedico esta gloria.

RESUMEN

Antecedentes: la diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica altamente prevalente la cual conlleva a su vez a múltiples complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente, una de las que se ha descrito ha sido la osteoporosis, aunque su vinculación etiopatogénica aún se encuentra en estudio, por lo cual se justifica la presente investigación.

Objetivo general: Exponer la relación entre la osteoporosis y la diabetes, desde un punto de vista fisiopatogénico.

Metodología: revisión bibliográfica narrativa, para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves: "diabetes", "osteoporosis", "riesgo", "frecuencia", "prevalencia", adicionalmente tomando en consideración los siguientes conectores: "and", "or", "not", en este orden de ideas los buscadores que se emplearon fueron los siguientes: Pubmed, Scielo, Redalyc, Cochrane, Scopus, Medscape y LILACS, sin limitación de idioma y los artículos debieron estar entre el cuartil 1-4 según SCIMAGO con una fecha de publicación no mayor a los 5 años de antigüedad.

Resultados: la teoría más ampliamente analizada es el papel que tiene la hiperglicemia crónica como activadora de diferentes vías de inflamación conllevando al aumento de citocinas proinflamatorias que determinan a su vez un incremento del deterioro óseo y disminución de la neoformación del mismo, del mismo modo se ha encontrado en múltiples estudios la relación estadística entre la osteoporosis y la diabetes, siendo a su vez relacionada con distintos factores de riesgo como: sexo femenino, mayor edad, menor índice de masa corporal, más tiempo de evolución de la diabetes, tratamiento con insulina, entre otros, dentro de la prevención los elementos más analizados han sido el uso de metformina y mantenimiento de un índice de masa corporal saludable con una actividad física regular.

Conclusión: la osteoporosis es una complicación relacionada a la diabetes, que puede ser prevenible a través del tratamiento de la propia enfermedad con medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas.

Palabras clave: Diabetes, Fisiopatogenia, Osteoporosis, Riesgo.

ABSTRACT

Background: diabetes mellitus (DM) is a highly prevalent metabolic disease that, in turn, entails multiple complications that put the patient's life at risk, one of which has been described as osteoporosis, although its etiopathogenesis relationship is still under study, which justifies the present investigation.

General objective: To expose the relationship between osteoporosis and diabetes from a pathophysiology point of view.

Methodology: narrative literature review, the following keywords "diabetes," "osteoporosis," "risk," "frequency," "prevalence" were used for the search. In addition, the following connectors "and," "or," "not," were used in this order of ideas. The used search engines were the following: PubMed, SciELO, Redalyc, Cochrane, Scopus, Medscape, and LILACS, with no language limitation and the articles had to be between quartile 1-4 according to SCIMAGO with a publication date no older than five years.

Results: The most widely analyzed theory is the role of chronic hyperglycemia as an activator of different inflammatory pathways leading to an increase in pro-inflammatory cytokines, which in turn determine an increase in bone deterioration and a decrease in bone neoformation. Likewise, the statistical relationship between osteoporosis and diabetes has been found in multiple studies. It is related to different risk factors such as female sex, older age, lower body mass index, longer evolution of diabetes, and insulin treatment, among others. Within prevention, the most analyzed elements have been metformin and maintaining a healthy body mass index with regular physical activity.

Conclusion: osteoporosis is a diabetes-related complication that may be preventable through the treatment of the disease with pharmacological and non-pharmacological measures.

Keywords: Diabetes, Pathophysiology, Osteoporosis, Risk.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT	9
ÍNDICE	10
1.1 INTRODUCCIÓN	11
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	14
CAPÍTULO II	15
2. MARCO TEÓRICO	15
CAPÍTULO III	21
3. OBJETIVOS.....	21
3.1 Objetivo general.....	21
3.2 Objetivos específicos	21
CAPÍTULO IV	22
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
4.1 Tipo de estudio	22
4.2 Criterios de inclusión y exclusión	22
4.3 Adquisición de la evidencia	22
4.4 Búsqueda de información	23
4.5 Análisis de información.....	23
CAPÍTULO V	24
5. RESULTADOS.....	24
CAPÍTULO VI	42
6.1 DISCUSIÓN.....	42
CAPÍTULO VII	47
7.1 CONCLUSIONES	47
7.2 RECOMENDACIONES.....	48
7.3 IMPLICACIONES CLINICAS.....	49
CAPÍTULO VIII	50
8.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
CAPITULO IX. ANEXOS	60
9.1 Financiamiento.....	60
9.2 Aspectos éticos.....	60
9.3 Recursos humanos	60
9.4 Cronograma de trabajo	60
	10

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por una resistencia ósea comprometida que predispone a un mayor riesgo de fracturas. Muchas de estas fracturas están asociadas con una morbilidad y mortalidad significativas. La diabetes es también una enfermedad cada vez más prevalente, con una importante morbilidad y mortalidad asociadas. Además, en los últimos años se ha hecho evidente que tanto la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocian con un mayor riesgo de fracturas relacionadas a la osteoporosis (1,2).

La diabetes en sí está asociada con un mayor riesgo de fractura, aunque la tipo 2 a menudo se caracteriza por una densidad mineral ósea (DMO) normal o alta. Así, la diabetes puede estar asociada con una reducción de la resistencia ósea, es decir, no reflejada en la medición de la DMO (3). La osteopatía diabética es una comorbilidad significativa de ambas formas de enfermedad y se caracteriza por cambios en la microarquitectura que disminuyen la calidad del hueso y aumentan el riesgo de fractura (4,5).

La DM2 se asocia con un mayor riesgo de fractura de cadera tanto en hombres, riesgo relativo (RR) de 2,8, como en mujeres, RR de 2,1. Los resultados son consistentes entre los estudios de hombres y mujeres y entre los estudios realizados en los Estados Unidos y Europa. La asociación entre el tipo de diabetes y la incidencia de fractura de cadera es más fuerte para la DM1, RR de 6,3, que para la DM2, RR de 1,7 (6). En otros metanálisis, se calculó un riesgo relativo de diabetes y fractura de cadera de 1,38 (IC 95 %, 1,25–1,53) para DM2 y 6,94 (IC 95 %, 3,25–14,78) para DM1 (7). También se ha informado un aumento del riesgo de fracturas no vertebrales en general para la DM2, el riesgo general de fractura fue elevado (RR, 1,3; IC 95 %, 1,2–1,4), pero las fracturas de cadera aumentaron solo en el seguimiento más allá de los 10 años (RR 1,5; IC 95 %, 1,1–1,9) (8).

El Estudio de Salud de Enfermeras con 109 983 mujeres de 34 a 59 años y un seguimiento de 22 años por la ocurrencia de fractura de cadera indicó que tanto

la diabetes tipo 1 como el tipo 2 están asociadas con un mayor riesgo de fractura de cadera. Los resultados de este estudio destacan la necesidad de estrategias de prevención de fracturas en todos los pacientes con diabetes debido a la relación entre estas y la osteoporosis (9).

Del mismo modo, en un reporte en Taiwán se documentaron un total de 792 nuevos eventos de osteoporosis durante una mediana de seguimiento de 13,6 años. Los participantes con DM2 tenían un mayor riesgo de osteoporosis [HR ajustado: 1,37, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,11-1,69] en comparación con los que no tenían esta enfermedad (10).

Por lo antes descrito se realizará la presente revisión bibliográfica con la finalidad de determinar las teorías fisiopatogénicas que relacionan la diabetes con la osteoporosis y las características de dicha relación a través de artículos científicos hechos en poblaciones diabéticas.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus y la osteoporosis se asocian con una morbilidad severa, aumento de la mortalidad e importantes costos sociales, principalmente debido a sus consecuencias crónicas (11). Los datos epidemiológicos indican que la DM2 se relaciona con un mayor riesgo de fracturas, lo que sugiere que la fragilidad esquelética debe considerarse entre las complicaciones crónicas de esta enfermedad (12) y, a su vez, la DM2 debe considerarse entre las causas de la osteoporosis endocrina (13).

Una característica común de las formas endocrinas de osteoporosis es el papel reducido de la densidad mineral ósea (DMO) en la predicción de fracturas por fragilidad (13). De hecho, la DM2 no representa una excepción, ya que, incluso más que en las otras formas de osteoporosis relacionadas con el sistema endocrino, generalmente se caracteriza por una DMO normal o aumentada. Como consecuencia, en la DM2, el riesgo de fractura es en gran medida independiente de la DMO, y esta última no debe considerarse un índice suficientemente sensible de fragilidad ósea (14).

De hecho, si en presencia de DMO reducida se debe considerar un mayor riesgo de fractura, entonces en presencia de DMO normal no se podría excluir un mayor riesgo de fracturas (14). Por lo tanto, los algoritmos de evaluación del riesgo de fractura, que se basan significativamente en la DMO, no son lo suficientemente precisos para identificar a los pacientes con DM2 en riesgo de fracturas (11), por lo antes descrito se plantea la siguiente revisión en la cual se espera describir las teorías que se han planteado en relación a la DM y la osteoporosis, exponer los estudios que hayan reportado dicha asociación y que medidas se pueden utilizar para su prevención.

1.2.1 Pregunta de investigación

¿Se relacionan fisiopatógicamente la diabetes y la osteoporosis?

1.3 JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se justifica desde varios puntos de vista, en primer lugar, lo que se refiere a la diabetes ya que esta es una patología con una alta prevalencia por lo cual complicaciones que se asocian a ella deben ser evaluadas para disminuir la morbimortalidad de esta enfermedad, dentro de ellas se ha relacionado con la osteoporosis la cual conlleva a su vez a mayor riesgo para el individuo.

Del mismo modo, se espera resumir de forma clara las medidas de prevención que se pueden utilizar en aquellos pacientes con diabetes que tengan riesgo de desarrollar a su vez osteoporosis, esperando establecer una guía básica para el médico general que dentro de la práctica clínica diaria evalúa una importante cantidad de pacientes diabéticos.

En este orden de ideas se está colaborando con las prioridades de investigación del Ecuador dentro de las que se encuentra la Diabetes en el área de endocrino y las sublíneas Comorbilidades y secuelas (Discapacidad) e Intervenciones de reducción de riesgo, posterior a la evaluación y aprobación de esta investigación se publicará en el repositorio de la Universidad Católica de Cuenca, siendo beneficiado el personal de salud que pueda revisarlo y a su vez sus pacientes.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

Diabetes y osteoporosis

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico crónico con morbilidad y mortalidad importantes, caracterizado por la presencia de hiperglucemia. La farmacoterapia, la atención médica continua y la educación son cruciales para prevenir complicaciones agudas y crónicas (15). Por otro lado, la osteoporosis (OP) es un debilitamiento indoloro de los huesos que constituye una enorme crisis socioeconómica, con un impacto nocivo en la morbimortalidad. Conduce a un aumento de la fragilidad esquelética y al deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, provocando una disminución de la DMO, la calidad y la fuerza de los huesos. La osteoporosis puede provocar pérdida de altura, dolor de espalda intenso, deformidad, deficiencias en la capacidad de caminar de una persona, discapacidad e incluso la muerte (16).

Densidad Mineral Ósea (DMO) en DM

La DMO medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es una herramienta ampliamente utilizada para diagnosticar la osteoporosis y un factor importante para predecir el riesgo de fractura en la población general.

La DMO del área de la cadera y del cuerpo total (medida por DXA) es significativamente más baja en las mujeres con DM1 que en los sujetos de control (17). Las mediciones de tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución de la DMO volumétrica en el radio ultra distal y la tibia también demuestran una DMO más baja en los casos de DM1, especialmente en aquellos con complicaciones diabéticas microvasculares (18). La DMO baja se asoció en pacientes con DM1 con control glucémico deficiente, niveles séricos de factor de crecimiento de insulina I (IGF-I) más bajos, menos actividad física y disminución del índice de masa corporal (IMC) (14).

En cambio, en la DM2, la DMO medida por DXA es mayor que en individuos sin diabetes, pero paradójicamente, a pesar de este hallazgo, su riesgo de fractura

también es mayor (19). En revisiones sistemáticas de la literatura, la mayoría de los estudios revelaron un aumento de la DMO en la DM2. En la cadera total, los estudios revisados mostraron una DMO significativamente mayor en sujetos con diabetes que en sujetos control sin diabetes (14). En el cuello femoral, muchos estudios encontraron una DMO más alta en sujetos con diabetes (20), mientras que algunos autores no informaron diferencias significativas entre diabéticos y controles (21). La DMO volumétrica también está aumentada en DM2 (22). Una edad más joven, el género masculino y un IMC más alto se asocian positivamente con niveles más altos de DMO en esta enfermedad (23).

La duración de la enfermedad parece influir solo en la calidad del hueso y no en la DMO (24). El control metabólico de la DM2 (medido por la concentración sérica de hemoglobina glucosilada [HbA1c]) no se correlaciona de manera concluyente con la DMO: algunos estudios informaron una correlación, otros no. Por el contrario, en la DM1, la mayoría de los estudios asociaron una baja DMO con mal control glucémico (14).

Factores de riesgo para fracturas por osteoporosis en pacientes diabéticos

La DMO no es una herramienta óptima para la predicción del riesgo de fractura en la DM porque los complejos mecanismos subyacentes también implican una calidad ósea deteriorada, una formación ósea disminuida y porosidad cortical. Especialmente en DM2, es probable que la medición de la DMO subestime enormemente el riesgo de fractura (25).

A pesar de un riesgo de fractura claramente mayor en sujetos con diabetes, todavía falta la estratificación del riesgo de estos pacientes. La asociación entre los factores de riesgo clínicos clásicos de fracturas osteoporóticas (como fracturas prevalentes, uso crónico de glucocorticoides, consumo de alcohol o tabaco, etc.) y fracturas incidentes es similar en sujetos con y sin DM. Sin embargo, es necesario tener en cuenta otros factores específicos de la población con DM (12).

La larga duración de la diabetes (más de 10 años) aumenta significativamente el riesgo de todas las fracturas independientemente del control de la diabetes (26). El riesgo de fractura de cadera parece ser significativamente elevado solo

después de 10 años de evolución de la enfermedad (27). Además, el control glucémico deficiente (niveles de Hb A1c $\geq 7,5\%$), independientemente de la duración de la diabetes, se asocia con un mayor riesgo de fracturas (12).

La obesidad se asocia con un mayor riesgo de fractura tanto en hombres como en mujeres. Debido a que muchos pacientes con DM2 son obesos, esta asociación podría aumentar adicionalmente el riesgo de fractura (28). La historia de caídas es de particular importancia en pacientes con DM. Los casos de DM2 con fracturas tienen episodios de caídas más frecuentes y están más afectados por neuropatía periférica y menor rendimiento físico (29).

La deficiencia de vitamina D (DVD) también es más frecuente en sujetos con diabetes que en los controles (30). Es ampliamente aceptado que los sujetos con deficiencia de DVD tienen un mayor riesgo de fracturas, y la suplementación adecuada con el objetivo de un nivel sérico de 25hidroxiVD por encima de 75 nmol/L (30 ng/mL) está indicada para la reducción del riesgo de estas (31).

Incidencia de fracturas en pacientes diabéticos con osteoporosis

Muchos estudios han confirmado un aumento del riesgo de fractura en pacientes con DM1 y DM2, pero este es mucho mayor en los primeros y no puede explicarse por reducciones en la DMO (32). El metaanálisis de Vilaca y col., (33) informaron un riesgo relativo (RR) de fractura de cadera de 4,93 (95% intervalo de confianza [IC] 3,06-7,95) en DM1 y RR 1,33 (95% IC 1,19-1,49) en DM2. El riesgo de fractura de cadera fue aún mayor en los menores de 65 años tanto para la DM1 como para la DM2. En DM2, el riesgo de fracturas de cadera fue mayor en mujeres, usuarios de insulina y aquellos con una duración de la enfermedad de más de 10 años. Las fracturas no vertebrales también aumentaron en DM1 (RR 1,92, IC del 95 % 0,92–3,99) y DM2 (RR 1,19, IC del 95 % 1,11–1,28).

Un metanálisis de Wang y col., informó resultados detallados de fracturas en sitios específicos. La diabetes en general se asoció con un aumento del riesgo total (RR 1,32 %, IC 95 % 1,17–1,48), cadera (RR 1,77 %, IC 95 % 1,56–2,02), parte superior del brazo (RR 1,47 %, IC 95 % 1,02–2,10) y fracturas de tobillo (RR 1,24 %, IC 95 % 1,10–1,40), pero no en fracturas de antebrazo distal (RR

1,02 %, IC 95 % 0,88– 1,19). Hubo una tendencia no significativa a un mayor riesgo de fracturas vertebrales (RR 1,56 %, IC 95 % 0,78–3,12). Los pacientes con DM1 tenían un mayor riesgo de fracturas totales (P=0,002), de cadera (P < 0,001) y de tobillo (P= 0,029) en comparación con aquellos con DM2 (12).}

Incidencia de fracturas en pacientes diabéticos con osteoporosis en Ecuador

La evaluación de la osteoporosis o riesgo de fracturas en pacientes diabéticos no ha sido un tema ampliamente estudiado en el Ecuador, a pesar de ello se registró un estudio en Cuenca Ecuador durante el año 2017 determinó que la prevalencia de fractura de cadera en el adulto mayor es elevada y los factores como la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial se destacaron por ser los factores influyentes como comorbilidad y asociación a complicaciones (34), mientras que en un registro hecho en Guayaquil en 2020 en pacientes con fractura de cadera la diabetes fue la patología asociada más frecuente, sin embargo, la metodología de estos estudios no permiten reportar valoraciones de riesgo relativo (35).

Fisiopatogenia entre la diabetes mellitus y osteoporosis

La fisiopatología del aumento del riesgo de fractura en DM1 y 2 difiere, aunque ambos implican una formación ósea relativamente reducida, disfunción osteoblástica y recambio óseo bajo. Starup-Linde y cols. (36) demostraron en un metanálisis de 22 estudios que al comparar el recambio óseo bioquímico entre pacientes con diabetes y controles, se observaron reducciones significativas (aunque modestas) entre pacientes con diabetes para osteocalcina (1,15 ng/mL [rango, 1,78 a 0,52]) y telopéptido reticulado C-terminal (0,14 ng/ ml [rango, 0,22 a 0,05]). La DM1 está asociada con disminución de la DMO, mientras que en la DM2, la DMO suele estar aumentada o normal (37), lo que implica que la fisiopatología de la osteoporosis inducida por diabetes es multifactorial. Hasta la fecha, ha habido un número insuficiente de estudios estratificados según el tipo de diabetes para comparar directamente la DM1 y la DM2.

La diabetes y la hiperglucemia se asocian con hiperlipidemia, disminución de la señalización de insulina, disminución del factor de crecimiento similar a la

insulina 1 (IGF-1), producción de especies reactivas de oxígeno (38) e inflamación, todo lo cual podría contribuir potencialmente a la supresión de la actividad de los osteoblastos. Tanto la obesidad como la diabetes en sí pueden aumentar la inflamación de la médula ósea, lo que da como resultado el deterioro de la actividad de los osteoblastos (39). La inflamación favorece un aumento en el número y la actividad de los osteoclastos, lo que lleva a una mayor pérdida ósea (39). Tanto en DM1 como en DM2, aumentan los niveles de citocinas inflamatorias.

Múltiples factores podrían contribuir potencialmente a la degradación de la calidad ósea y los defectos de la microarquitectura, incluida la hiperglucemia crónica, y los productos finales de la glicación avanzada del esqueleto (AGES) (40), que se acumulan irreversiblemente a partir de la adición no enzimática de restos de azúcar a los grupos amino de las proteínas, y luego tener un impacto negativo posterior en la integridad del esqueleto, particularmente el colágeno tipo 1 (41).

Factores de riesgo asociados a la osteoporosis

<p>1. Principales factores de riesgo modificables: Absorción nutricional inadecuada Falta de actividad física o riesgo de caídas Pérdida de peso Fumar cigarrillos Consumo de alcohol La contaminación del aire Estrés</p> <p>2. Principales factores de riesgo no modificables: Historia de las caídas mayor edad Género Origen étnico blanco Fractura previa Factores reproductivos (antecedentes familiares de osteoporosis)</p> <p>3. Causas secundarias de osteoporosis Uso crónico de ciertos medicamentos (uso prolongado de corticoides, etc.) hipogonadismo hiperparatiroidismo Enfermedad crónica del hígado Enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, etc.) deficiencia de vitamina D Enfermedad renal (antecedentes de cálculos renales) Enfermedad cardiovascular Diabetes mellitus Demencia</p>

Imagen 1. Factores de riesgo asociados a la osteoporosis.

Fuente: Pouresmaeili y cols., (42)

Factores de riesgo asociados a la osteoporosis en pacientes diabéticos

Se han reportado diversos estudios en los cuales se ha planteado la revisión de los factores de riesgo asociados a la osteoporosis en los pacientes con DM, tal es el caso de lo indicado en un registro hecho en Arabia Saudita de 170 participantes, a 50 (29,4 %) se les diagnosticó osteoporosis, mientras que a 68 (40 %) se les diagnosticó osteopenia. La edad se determinó como factor de riesgo para una DMO disminuida en pacientes con osteopenia (Odds ratio (OR) = 1,1, (IC) del 95% = (1,0-1,1), $p = 0,039$) y osteoporosis (OR = 1,1, IC = 1,0-1,2, $p < 0,001$). Del mismo modo, los hipoglucemiantes orales (HO) aumentaron el riesgo de disminución de la DMO en la osteopenia (OR = 2,6; IC = 1,0-6,7; $p = 0,023$) así como en la osteoporosis (OR = 3,8; IC = 1,3-10,9; $p = 0,013$) (en este registro no se especificaron los tipos de hipoglicemiantes orales según familias, sino que fueron descritos de forma general), mientras que la deficiencia de vitamina D aumentó el riesgo de osteopenia OR = 3,0; IC = 1,2-7,2; $p = 0,012$. El aumento del IMC disminuyó el riesgo tanto de osteopenia como de osteoporosis (OR = 0,9; IC = 0,9-0,99; $p = 0,031$ frente a OR = 0,9; IC = 0,80-0,95; $p = 0,003$) (43).

En este orden de ideas en un estudio realizado en China en pacientes ancianos con diabetes se pudo evidenciar que el tabaquismo, el control glucémico deficiente, los niveles bajos de testosterona, la menor cantidad de ejercicio y las complicaciones con enfermedades crónicas fueron los factores de riesgo controlables más relevantes (44), en otro reporte en este país se evidenció que la duración de la DM2 ($\beta = -0,059$, $P = 0,044$) y el ácido úrico ($\beta = 0,006$, $P = 0,012$) fueron los factores de riesgo, para la osteoporosis en pacientes masculinos con DM2. La edad ($\beta=0.287$, $P=0.017$), la HbA1c ($\beta=2.193$, $P = 0.002$) y la osteocalcina ($\beta=0.447$, $P = 0.003$) se asociaron con osteoporosis en pacientes femeninas con DM2 (45).

CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Exponer la relación entre la osteoporosis y la diabetes, desde un punto de vista fisiopatogénico.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar las teorías fisiopatogénicas entre la osteoporosis y la diabetes.
- Describirla relación entre la osteoporosis y la diabetes.
- Determinar factores asociados a la osteoporosis en pacientes diabéticos.
- Revisar las medidas de prevención en relación con la osteoporosis en pacientes con diabetes.

CAPÍTULO IV

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio bibliográfico narrativo

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1 Criterios de inclusión

- **Población/indicaciones clínicas:** se incluyeron artículos en los cuales se valoraban pacientes con diabetes y osteoporosis.
- **Tiempo de publicación:** artículos desde el año 2017 al 2022.
- **Idioma:** no hay límites de idiomas.
- **Tipos de publicación:** se incluyeron artículos científicos: meta-análisis, revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes.

4.2.2 Criterios de exclusión

- **Tipos de publicación:** se excluyeron cartas al editor, resúmenes sin desarrollo, tesis, monografías, casos clínicos, serie de casos, resúmenes sin manuscritos, conferencias, artículos con fechas anteriores al 2017

4.3 Adquisición de la evidencia

4.3.1 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica informatizada en las bases de datos de Pubmed, Scielo, Redalyc, Cochrane, Scopus, Medscape y LILACS.

- Los términos de búsqueda

Se realizó una revisión bibliográfica la cual tuvo como principal objetivo exponer la relación entre la diabetes y la osteoporosis, por lo cual para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves: "diabetes", "osteoporosis", "riesgo",

"frecuencia", "prevalencia", adicionalmente tomando en consideración los siguientes conectores: "and", "or", "not".

4.3.2 Selección de estudios.

Los artículos debieron estar entre el cuartil 1-4 según SCIMAGO con una fecha de publicación no mayor a los 5 años de antigüedad ya que se esperaba poder exponer los últimos hallazgos científicos en relación a este tema los cuales han ido cambiando a lo largo del tiempo, para la evaluación de los mismos y exposición de los resultados se siguió el método PRISMA (siglas en inglés *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), los datos fueron reportados mediante tablas con la finalidad de exponer claramente los resultados de los artículos revisados.

4.4 Búsqueda de información

Con la búsqueda de documentos se encontraron un total de 654 los cuales se distribuyeron de la siguiente manera: (451) en Pubmed, (40) Scielo, (3) Redalyc, (10) Cochrane, (100) Scopus, (2) Medscape y (2) LILACS, 359 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión, posteriormente quedaron 45 documentos que se leyeron en su totalidad de los cuales 33 fueron descartados porque 16 fueron estudios con metodologías poco claras, 8 casos clínicos, 5 resúmenes sin manuscritos y 4 conferencias, siendo incluidos en esta revisión 22.

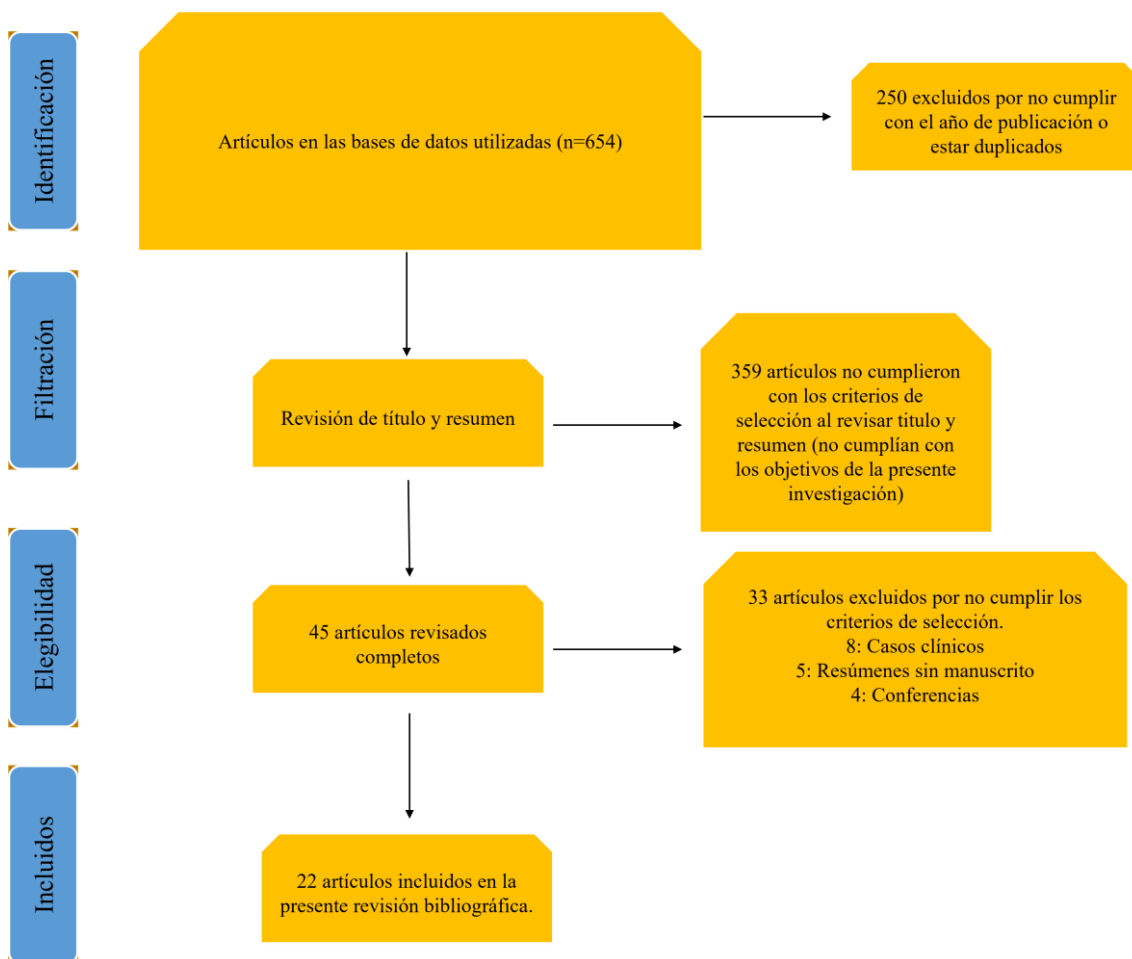
4.5 Análisis de información

Se incluyeron un total de 22 artículos científicos los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, posteriormente y para dar respuesta a los objetivos de la presente investigación se tomaron los siguientes datos: título, autor, año de publicación, tipo de publicación, resultados y conclusiones, y a partir de estos se crearon 4 tablas simples.

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

Figura N° 1. El diagrama de flujo muestra el proceso de selección de la literatura.



Fuente: Andrés Fajardo Cuesta

Tabla 1. Distribución de los artículos según los cuartiles de las revistas revisadas.

Cuartil 1	12
Cuartil 2	5
Cuartil 3	3
Cuartil 4	2

Fuente: Andrés Fajardo Cuesta

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: Pubmed, Scielo, Redalyc, Cochrane, Scopus, Medscape y LILACS (Figura 1), en primer lugar se revisaron los títulos y resúmenes, descartando aquellos cuyos objetivos no estuvieran en concordancia con los del presente estudio, se incluyeron meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes y revisiones bibliográficas que hayan trabajado con pacientes diabéticos y el riesgo de desarrollar osteoporosis, agregando los que tuvieran según Scimago Journal cuartiles entre 1 y 4.

5.1. Teorías fisiopatogénicas entre la osteoporosis y la diabetes

En lo que respecta a las teorías que se han estudiado en la actualidad en relación a la diabetes y a la osteoporosis Raehtz y cols., (46) realizaron un estudio en ratones hembras de laboratorio a las cuales se les indujo una disminución de estrógenos a través de la ovariectomización y DM1, encontrando que la deficiencia de estrógenos y un aumento crónico de la hiperglucemia podrían incrementar la expresión de TNF- α en respuesta a las señales inflamatorias, por lo tanto la combinación entre la DM1 y disminución de estrógenos tiene un papel importante en lo que se refiere a la inflamación ósea lo que contribuye a la supresión de la formación del hueso y lo que puede conllevar a la osteoporosis.

Del mismo modo, Pujja y cols., (47) realizaron una revisión bibliográfica en la cual exponen que el péptido C puede actuar sobre las células osteoblásticas mediante la activación de la vía ERK 1/2, modular la biosíntesis de colágeno y la expresión de RANKL, en mujeres posmenopáusicas con deficiencia de péptido C, que no padecen diabetes tienen una densidad ósea más baja que aquellas con niveles normales de este, por lo cual en relación a estos valores podría estar asociado también con el individuo con diabetes. Mientras que Zhong y cols., (50) expusieron que la patología microvascular se correlacionó de forma negativa con la densidad mineral ósea en mujeres.

En este orden de ideas se encontró que Yanan y cols., (48) realizaron un análisis en el cual se utilizaron ratones machos de 8 semanas, induciéndoles estados de hiperglucemia crónica los cuales registraron un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la expresión de proteínas relacionadas con MAPK [fosforiladas (p)-ERK, p-JNK y p-p38], NF- κ B (NF - κ B, p-I κ B e IKK) y los dominios NACHT-LRR-PYD que contienen la proteína 3 (NALP3) (NLRP3) [proteína asociada a la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento y activación de caspasa (ASC), caspasa-1, IL-18, IL-1 β y NLRP3] en osteoclastos (OC) in vitro, lo cual se encuentra relacionado con la inducción de la osteoporosis.

De igual manera Hongdong y cols., (49) estudiaron modelos de rata diabéticas encontrándose que la hiperglucemia inducía ferroptosis a través de la peroxidación y esta se relacionaba con la osteoporosis, cuando se administró melatonina esta es capaz de disminuir la ferroptosis y mejorar la capacidad osteogénica de MC3T3-E1 mediante la activación de la vía Nrf2/HO-1 in vivo e in vitro.

Tabla 2. Identificar las teorías fisiopatogénicas entre la osteoporosis y la diabetes.

Título	Autor	País	Año	Tipo de estudio	Población	Teorías
Estrogen Deficiency Exacerbates Type 1 Diabetes–Induced Bone TNF- α Expression and Osteoporosis in Female Mice	Raetz y cols., (46)	Estados Unidos	2017	Ensayo	Se adquirieron ratones hembra BALB/c de Jackson Laboratories ovariectomizados o simulados y se indujo la DM1 mediante múltiples inyecciones de estreptozotocina en dosis bajas.	La deficiencia de estrógenos y la glucosa alta aumentan la expresión de TNF- α en respuesta a las señales inflamatorias y este aumento se ha relacionado con la osteoporosis.
An update on the potential role of C-peptide in diabetes and osteoporosis	Pujia y cols., (47)	Revisión	2017	Revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica	El péptido C puede actuar sobre las células osteoblásticas mediante la activación de la vía ERK 1/2, modular la biosíntesis de colágeno y la expresión de RANKL. Además, las mujeres posmenopáusicas con deficiencia de péptido C, que no padecen diabetes, tienen una densidad mineral ósea más baja que aquellas con niveles normales de péptido C.
Microangiopathy is associated with bone loss in female type 2 diabetes mellitus patients	Zhong y cols., (50)	2018	China	Estudio transversal	2170 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (1188 mujeres posmenopáusicas y 982 hombres de \geq 50 años).	La microangiopatía se correlacionó negativamente con la densidad mineral ósea en mujeres (lumbar: $r = -0,522$, $p < 0,001$; cadera: $r = -0,301$, $p = 0,010$; cuello femoral: $r = -0,314$, $p = 0,009$),
Activation of ROS/MAPKs/NF- κ B/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis	Yanan y cols., (48)	2019	China	Ensayo	Ratas macho de ocho semanas de edad de la cepa Sprague-Dawley no se alimentaron durante la noche y 24 ratas se trataron con STZ (60 mg/kg de peso corporal en tampón de	Las condiciones de glucosa alta (HG) inducían la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la expresión de proteínas relacionadas con MAPK [fosforiladas (p)-ERK, p-JNK y p-p38], NF- κ B (NF - κ B, p-I κ B e IKK) y los dominios NACHT-LRR-PYD que contienen la proteína 3 (NALP3) (NLRP3)

citrato 0,05 M; pH 4,5; por vía intraperitoneal). Ocho animales de control recibieron el mismo volumen del diluyente STZ.

[proteína tipo mota asociada a la apoptosis que contiene un dominio de reclutamiento y activación de caspasa (ASC), caspasa-1, IL-18, IL-1 β y NLRP3] en osteoclastos (OC) in vitro. Un análisis posterior mostró que en los OC inducidos por HG, ROS es una señal ascendente para MAPK, NF- κ B y el inflamasoma NLRP3. Además, las MAPK mediaron la activación de NF- κ B y NLRP3, mientras que NF- κ B regulaba al alza la respuesta del inflamasoma NLRP3.

Melatonin Suppresses Ferroptosis Induced by High Glucose via Activation of the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Osteoporosis

Hongdong y cols., (49)

China 2020 Ensayo

Modelo de rata diabética tratada con dos concentraciones de melatonina (10, 50 mg / kg).

la glucosa alta induce ferroptosis a través del aumento de ROS/peroxidación de lípidos/agotamiento de glutatión en la osteoporosis diabética tipo 2. Más importante aún, la melatonina redujo significativamente el nivel de ferroptosis y mejoró la capacidad osteogénica de MC3T3-E1 mediante la activación de la vía Nrf2/HO-1 in vivo e in vitro.

Fuente: Andrés Fajardo Cuesta

5.2. Relación entre la osteoporosis y la diabetes.

En lo que respecta a la relación entre la osteoporosis y la diabetes se pudo identificar un total de 8 artículos Li y cols., (51) encontraron que existe una mayor fragilidad por osteoporosis en sujetos con diabetes siendo un riesgo de casi dos veces más con referencia a los no diabéticos, en este orden de ideas se encuentra el reporte de Zeid y cols., (52) en el cual se evidencia que la densidad mineral ósea es menor en pacientes con diabetes.

Mientras que Wen y cols.,(53) registraron mayor riesgo de osteoporosis directamente en diabéticos, así mismo en el metaanálisis de Qiu y cols., (5) se expone que los pacientes con DM1 tienen mayor riesgo de tener una baja densidad ósea y por ende mayor riesgo de osteoporosis, hecho similar a lo expuesto por Lin y cols., (10) en los cuales los diabéticos tipo 2 tenían casi 2 veces más riesgo de osteoporosis, al igual que en el estudio de Xu y cols., (54) donde la prevalencia ajustada de osteoporosis fue mayor en estos individuos en relación al resto de población en seguimiento con diferencias estadísticas, similar a lo reportado por Li y cols., (44) en donde el paciente diabético con factores de riesgo tenía más propensión a la osteoporosis.

Del mismo modo se han encontrado estudios en los cuales esta asociación no se ha demostrado tal es el caso de Alshaali y cols.,(55) quienes encontraron que en los ancianos diabéticos existe menos riesgo de osteoporosis que en los no diabéticos.

En lo que respecta a la enfermedad microvascular se registra el estudio de Zhong y cols., en donde se evidencia que el análisis multivariante reveló que la microangiopatía se correlacionó negativamente con la densidad mineral ósea en mujeres (lumbar: $r = -0,522$, $p < 0,001$; cadera: $r = -0,301$, $p = 0,010$; cuello femoral: $r = -0,314$, $p = 0,009$), pero no en varones, después de ajustar por edad, índice de masa corporal, hipertensión, hiperlipidemia, estado diabético, función hepática, función renal, hormonas sexuales y 25(OH) vitamina D (50).

La producción de productos de glicación avanzada, muy aumentada en pacientes con diabetes, es otro mecanismo indirecto a través del cual actúa la hiperglucemia. La glicación modifica la estructura, las propiedades físico-químicas y las funciones biológicas de las proteínas nativas. El caso de la pentosidina se encuentra entre los más estudiados en pacientes con diabetes. Estudios como el reportado por Yamamoto y cols., mostró que los niveles de pentosidina estaban asociados con fracturas vertebrales independientemente de las complicaciones y la duración de la diabetes, la terapia con insulina o glitazona u otros factores de riesgo conocidos, como el alcohol, el tabaquismo, etc. La hiperglucemia también está implicada indirectamente en el aumento del estrés oxidativo y la hipercalciuria, lo que podría provocar alteraciones en la estructura y la mineralización ósea (56).

Tabla 3. Describir la relación entre la osteoporosis y la diabetes.

Titulo	Autor	País	Año	Diseño	Población	Relación osteoporosis y diabetes
Frailty and Risk of Fractures in Patients with Type 2 Diabetes	Li y cols., (51)	Canada	2019	Estudio longitudinal multicéntrico	3149 (70% mujeres) participantes; 138 (60% mujeres) tenían diabetes.	HR 1.54 (1.07–2.20) mayor fragilidad por osteoporosis en pacientes diabéticos.
The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoporosis in Elderly Patients: A Retrospective Study	Alshaali y cols.,(55)	Dubai	2020	Estudio retrospectivo	313 pacientes ancianos.	Los ancianos no diabéticos presentaron mayor prevalencia de osteoporosis en comparación con los ancianos diabéticos (44,0% y 33,1%, respectivamente) (P=0,007)
Evaluation of Bone Mineral Density among type 2 Diabetes Mellitus Patients in Zagazig University Hospitals	Zeid y cols., (52)	Egipto	2020	Estudio de casos y controles	60 sujetos diabéticos y 30 no diabéticos	Densidad mineral del hueso menor en pacientes con DM p<0,04.
Correlation of Osteoporosis in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Retrospective	Wen y cols.,(53)	China	2021	Estudio de cohorte retrospectivo	812 personas con diabetes tipo 2 de inicio reciente y 759 personas sin diabetes.	P<0,05 mayor riesgo de osteoporosis.

Study in Chinese Population							
Is diabetes mellitus a risk factor for low bone density: a systematic review and meta-analysis	Qiu y cols., (5)	Revisión bibliográfica	2021	Metaanálisis	14 estudios (incluidos 24 340 participantes)	Pacientes con DM1 tuvieron mayor riesgo de baja densidad ósea: (OR = 3.83 [1.64, 8.96], P = 0.002)	
Association between type 2 diabetes and osteoporosis risk: A representative cohort study in Taiwan	Lin y cols., (10)	Taiwán	2021	Estudio de cohorte	3331 pacientes diagnosticados con DT2.	[HR ajustado: 1,37, intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,11–1,69].	
Trends in osteoporosis and mean bone density among type 2 diabetes patients in the US from 2005 to 2014	Xu y cols., (54)	Estados Unidos	2021	Estudio longitudinal	11,901 pacientes con DM2.	La prevalencia ajustada de osteoporosis entre los pacientes con DM2 aumentó del 3,13 % (95 % IC 1,39–4,87 %) al 6,10 % (95 % IC 4,47–7,75 %). p<0,05.	
Clinical Characteristics and Controllable Risk Factors of Osteoporosis in Elderly Men with Diabetes Mellitus	Li y cols., (44)	China	2021	Estudio transversal	250 hombres con diabetes.	Riesgo de osteoporosis en diabéticos asociados a diversos factores de riesgo: p<0,05.	

Fuente: Andrés Fajardo Cuesta

5.3. Factores asociados a la osteoporosis en pacientes diabéticos

Se han registrado diversos estudios en los cuales se plantean varios factores de riesgo adicionales a la diabetes en si que tienen estos individuos que los hace más propensos al desarrollo de la osteoporosis, en el registro de Yokomoto y cols., (60) se observa que los factores de riesgo para fracturas por osteoporosis en el paciente diabético fueron una historia prolongada de la diabetes, antecedente de neuropatía, historia previa de fractura y un menor índice de masa corporal, mientras que Zhong y cols., (50) expusieron que la patología microvascular se correlacionó de forma negativa con la densidad mineral ósea en mujeres. Así mismo indican Abdulameer y cols., (57) quien registraron que la osteoporosis en diabéticos estuvo relacionada a mayor edad y mayor tiempo con menopausia, mientras que Xu H y cols., (58) indicaron que un control glucémico deficiente se asoció a osteopenia y osteoporosis mientras que el uso de metformina fue un factor protector.

En este orden de ideas Lee y cols., (59) demostraron que los factores de riesgo fueron el sexo femenino y el $<18,5 \text{ kg/m}^2$, mientras que Wen y cols., (53) expusieron que los elementos de mayor riesgo fueron tener edad avanzada, sexo femenino, estatus posmenopáusico e IMC bajo, del mismo modo, una edad menor de 65 años es el factor asociado en el estudio de Lin y cols., (10).

En el registró de Xu y cols., (54) se encontró que las mujeres diabéticas tenían mayor riesgo de osteoporosis, mientras que en el estudio de Li y cols., (44) los factores asociados fueron el tabaquismo, un control glucémico deficiente, niveles bajos de testosterona, menor cantidad de ejercicio y asociación con otras enfermedades crónicas.

Tabla 4. Determinar factores asociados a la osteoporosis en pacientes diabéticos.

Título	Autor	País	Año	Tipo de estudio	Población	Factores de riesgo asociados a la osteoporosis en pacientes diabéticos
Association between the risk of falls and osteoporotic fractures in patients with type 2 diabetes mellitus	Yokomoto y cols., (60)	2017	Japón	Estudio observacional transversal	194 pacientes japoneses con DM2	Historia más prolongada de DM2. Neuropatía Historia previa de fractura Menor índice de masa corporal (mayor riesgo de caídas y posteriormente fracturas p< 0,05).
Microangiopathy is associated with bone loss in female type 2 diabetes mellitus patients	Zhong y cols., (50)	2018	China	Estudio transversal	2170 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (1188 mujeres posmenopáusicas y 982 hombres de ≥ 50 años).	La microangiopatía se correlacionó negativamente con la densidad mineral ósea en mujeres (lumbar: $r = -0,522$, $p < 0,001$; cadera: $r = -0,301$, $p = 0,010$; cuello femoral: $r = -0,314$, $p = 0,009$).
The Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis Among Malaysian Type 2 Diabetic Patients Using Quantitative Ultrasound Densitometer	Abdulameer y cols., (57)	Malasia	2018	Estudio observacional transversal	450 pacientes diabéticos	La osteoporosis en diabéticos se asoció a: Mayor Edad ($P < 0,05$) Mayor tiempo con menopausia ($P < 0,05$)

Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus	Poiana y cols., (61)	2019	Revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica	<p>Tiazolidinedionas (rosiglitasona y pioglitasona) aumentan el riesgo de fractura (RR combinado 1,4) para una amplia gama de fracturas, disminuyen la DMO en la columna lumbar, la cadera total y el antebrazo.</p> <p>Metformina, tiene efectos osteogénicos.</p> <p>El uso de sulfonilureas se asoció con un mayor riesgo de fractura de cadera (OR 1,46).</p> <p>Insulina, se asocia con caídas y, en consecuencia, con fracturas óseas.</p> <p>En pacientes mayores con DMT2, la canagliflozina (un inhibidor del SGLT-2 del cotransportador de sodio y glucosa 2) mostró reducciones pequeñas pero significativas en la DMO total de la cadera y aumentos en los biomarcadores de formación y resorción ósea, así como un aumento en la incidencia global de caídas y fracturas.</p> <p>Los análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) no alteran significativamente el riesgo de fractura en grandes estudios clínicos</p>
Osteoporosis and Osteopenia Among Patients with Type 2 Diabetes Aged ≥50: Role	Xu H et al., China (58)	2020		Estudio longitudinal	1222 pacientes con DM2 de edad ≥ 50 años	El control glucémico deficiente (OR = 1,63; IC del 95 %, 1,08-2,47) se asoció con mayores probabilidades de osteoporosis y osteopenia en los hombres y el tratamiento con

of Sex and Clinical Characteristics							metformina (OR = 0,65; IC del 95 %, 0,43-0,99) fue un factor protector.
Optimal body mass index for minimizing the risk for osteoporosis and type 2 diabetes	Lee y cols., (59)	Korea	2020	Encuesta transversal a nivel nacional	3.774 hombres mayores de 50 años y 4.982 mujeres posmenopáusicas		Sexo femenino e IMC < 18,5 kg/m2 mostraron el mayor riesgo de osteoporosis (OR, 3,67; IC del 95 %, 2,23 a 6,05)
Correlation of Osteoporosis in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Retrospective Study in Chinese Population	Wen y cols., (53)	China	2021	Estudio de cohorte retrospectivo	244 pacientes con DM2 y 218 controles no diabéticos.		En el grupo de diabéticos tipo 2 (mayor riesgo de osteoporosis): Edad avanzada. 1,053 (1,032-1,076) p<0,001 Sexo femenino. 0,669 (0,487-0,892) p=0,007 Estado posmenopáusico. 2,292 (1,404-3,743) p=0,001 IMC más bajo. 0,813 (0,758-0,871) p<0,001
Association between type 2 diabetes and osteoporosis risk: A representative cohort study in Taiwan	Lin y cols., (10)	Taiwan	2021	Estudio de cohorte	3331 pacientes diagnosticados con DT2.		Edad <65 años p<0,05.
Trends in osteoporosis and mean bone density among type 2 diabetes patients in the US from 2005 to 2014	Xu y cols., (54)	Estados Unidos	2021	Estudio longitudinal	11,901 pacientes con DM2.		Sexo femenino p<0,05.
Clinical Characteristics and Controllable Risk Factors of Osteoporosis in Elderly Men with Diabetes Mellitus	Li y cols., (44)	China	2021	Estudio transversal	250 hombres con diabetes.		Tabaquismo, (OR: 1,395; <0.01) Control glucémico deficiente (2,21; <0.01) Niveles bajos de testosterona (OR: 1,56; <0.01) Menor cantidad de ejercicio (OR: 1,42; <0.01) Complicaciones con

enfermedades crónicas (OR: 1,44;
<0.01)

Fuente: Andrés Fajardo Cuesta

5.4. Medidas de prevención en relación con la osteoporosis en pacientes con diabetes.

Lo que se refiere a los estudios de terapéutica en relación a la prevención de la osteoporosis en diabéticos en más reducida encontrándose a continuación algunos de los reportes registrados hasta la fecha, tal como lo indican Ham y cols., (61) en un ensayo hecho en ratones diabéticos en los cuales encontraron que tanto el bergapten como el metoxaleno previenen la osteoporosis diabética al suprimir la resorción ósea.

En el reporte de Ferrari y cols., (62) se encontró que el Denosumab aumentó significativamente la DMO y disminuyó el riesgo de fractura vertebral en sujetos con osteoporosis y diabetes quizás como un efecto paradójico aún por dilucidar en otros estudios, en consonancia a lo que reporta Tseng y cols.,(63) la metformina se encontró relacionada a un menor riesgo de osteoporosis.

La alimentación saludable y el ejercicio físico son muy importantes para la prevención y tratamiento tanto de la diabetes como la osteoporosis). Se debe preferir la metformina, las sulfonilureas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón para el tratamiento de la DM2 en estos pacientes, mientras que se deben evitar los objetivos estrictos por temor a la hipoglucemia, las caídas y las fracturas. La insulina debe usarse con precaución y con medidas cuidadosas para evitar la hipoglucemia. Deben evitarse las tiazolidinedionas y la canagliflozina, mientras que otros inhibidores del transportador de glucosa 2 dependientes del sodio son opciones menos validadas. La terapia con insulina es el método preferido para lograr el control glucémico en pacientes hospitalizados con DM y fracturas. El tratamiento y seguimiento de la osteoporosis debe continuarse sin modificaciones importantes por la presencia de DM (40).

Tabla 5. Revisar las medidas de prevención en relación con la osteoporosis en pacientes con diabetes.

Titulo	Autor	País	Año	Tipo de estudio	Población	Medidas de prevención para la diabetes en pacientes diabéticos
Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management	Paschou y cols., (40)	Revisión bibliográfica	2017	Revisión bibliográfica	Guía terapéutica	Ejercicios Control glucémico Utilización de hipoglicemiantes con actividades osteogénica. Mejora de la alimentación. Control periódico de la diabetes/osteoporosis. Prevención de caídas.
Methoxsalen and Bergapten Prevent Diabetes-Induced Osteoporosis by the Suppression of Osteoclastogenic Gene Expression in Mice	Ham y cols., (61)	Korea	2019	Ensayo	Ratones diabeticos	Durante 10 semanas, se aplicó bergapten o metoxaleno (0,02 %, p/p) a ratones diabéticos que recibieron una dieta rica en grasas y estreptozotocina. La densidad mineral ósea (DMO) y la calidad de la microarquitectura se redujeron significativamente en el grupo de control diabético; sin embargo, tanto el bergapten como el metoxaleno revirtieron la osteocalcina sérica, la fosfatasa alcalina ósea y la DMO del fémur.

Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension	Ferrari y cols., (62)	Internacional	2020	Estudio controlado con placebo	FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), 508 con diabetes recibieron denosumab (n = 266) o placebo (n = 242)	De 7808 sujetos en FREEDOM	Los sujetos diabéticos tratados con denosumab tuvieron tasas de nuevas fracturas vertebrales significativamente más bajas (1,6 %) que con placebo (8,0 %) (RR: 0,20 [IC del 95 %: 0,07–0,61]; p = 0,001)
Metformin use is associated with a lower risk of osteoporosis/vertebral fracture in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus	Tseng y cols.,(63)	y Taiwan	2021	Estudio de cohorte	14 611 pares de usuarios de metformina alguna vez y nunca.	0,592 (IC del 95 %: 0,550-0,638)	menor riesgo de osteoporosis.

Fuente: Andrés Fajardo Cuesta

CAPÍTULO VI

6.1 DISCUSIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una patología con una alta prevalencia a nivel mundial conllevando a diversas complicaciones, siendo conocidas principalmente aquellas que se relacionan con el sistema cardiovascular del individuo ya que son las que se encuentran especialmente conexas con la mortalidad de estos individuos, a pesar de ello existen otras alteraciones que se encuentran estrechamente ligadas a esta patología crónica que por demás han sido menos estudiadas hasta la fecha, tal es el caso de la osteoporosis la cual es una condición que genera un aumento de la resorción ósea lo que crea un incremento del riesgo de fracturas lo que también se reconoce como un factor asociado a la mortalidad de estos individuos (64).

Dentro de las teorías que respaldan la relación entre la diabetes y la osteoporosis se encuentra la indicada por Raehz y cols., (46) en donde un incremento de factores inflamatorios y una disminución de los estrógenos asociado a un aumento crónico de la glucosa se relaciona con esta asociación, este hecho está sustentado ya que en diversas oportunidades se ha reportado que la diabetes es un proceso patológico que conlleva a un estado de inflamación constante tanto en el tipo 1 que es más en referencia a la inmunomediación e inflamación y la tipo 2 cuyo deterioro sistemático tiene más relación plenamente con la inflamación (65), esto se encuentra asociado con lo reportado por Yanan y cols., (48) quienes exponen diversas sustancias proinflamatorias como parte de la relación entre la diabetes y la osteoporosis.

En este orden de ideas el reporte de Pujia y cols., (47) se encontró que el péptido C tenía relación con la osteoporosis en los pacientes con diabetes, esto podría estar determinado por su papel en diversas fases del metabolismo, tal como lo han reportado diversos estudios en el cual se indica que el papel del péptido C afecta la densidad mineral ósea, encontrándose que este activa la señalización de ERK1/2 en líneas celulares similares a osteoblastos y disminuía el ARN del receptor activador del ligando kappa-B del factor nuclear (RANKL) in vivo (66).

En este hilo de ideas el reporte de Hongdong y cols., (49) documenta que la ferroptosis tiene un papel en el aumento de la peroxidación y la relación con la osteoporosis y la DM2, se indica que la ferroptosis media la patogénesis de la muerte de osteocitos y la osteoporosis diabética a través de la activación aberrante de la hemo oxigenasa-1 (HO-1) tanto a nivel in vitro como in vivo, planteando esta vía como una diana terapéutica en donde podría enfocarse en la inactivación de la ferroptosis conllevando a una interrupción de la activación de la HO-1 y la peroxidación lipídica que se asocian a la osteoporosis (67).

Como se evidencia ya se encuentran reportes teóricos de la fisiopatogenia que enlaza la diabetes con la osteoporosis, siendo incluso en algunos estudios llamada “osteoporosis diabética”, uno de los factores más relevantes y con mayor importancia en el deterioro orgánico del paciente diabético son los productos consecuencias de la glicación avanzada por el mantenimiento sostenido de glucemia elevada siendo reportada como parte de la fisiopatología de la osteoporosis en el paciente diabético (56), desde este punto se parte para documentar análisis poblacionales que hayan reportado la asociación entre ambas patologías, tal como lo indicaron Li y cols., (51), Zeid y cols., (52), Wen y cols.,(53), Qiu y cols., (5), Lin y cols., (10) , Xu y cols., (54), Li y cols., (44) , en contraste con Alshaali y cols.,(55) quienes no encontraron esta relación.

Estos reportes sustentan la relación entre ambas patológicas, la osteopatía diabética es una comorbilidad significativa para los dos tipos de diabetes principalmente y se encuentra caracterizada por los cambios en la microarquitectura que reducen la calidad del hueso e incrementan el riesgo de fractura ósea, en diferentes análisis se ha documentado que en los pacientes diabéticos las fracturas de cadera tanto en hombres como en mujeres es mayor con un riesgo para ellos de 2,8 y para ellas de 2,1, mientras que esta relación se ha registrado más fuerte en la DM1 que en la 2, esto podría determinarse por lo antes expuesto en donde los pacientes con DM1 poseen no solo el punto de inflamación en la fisiopatogenia sino que se incluye la autoinmunidad (1).

De igual forma desde un punto de vista fisiopatogénico se ha encontrado en los pacientes diabéticos un estado inflamatorio crónico tal como lo indicaron Muñoz y cols., (68) en donde se reportaron concentraciones séricas de IL-10 más altas con respecto al grupo control ($0,5\pm 1$ vs. $0,14\pm 0,3$ pg/ml; $p=0,016$), niveles más bajos de IL12 en contraste a los controles ($2,9\pm 1,6$ frente a $3,9\pm 3,1$ pg/ml; $p=0,027$), en este mismo orden de ideas, en el grupo de pacientes con osteoporosis y DM2 se encontraban niveles de IL-6 elevados respecto a aquellos sin osteoporosis ($10,9\pm 14,6$ vs. $4,5\pm 7,0$; $p=0,017$), así mismo valores más bajos de IL-5 ($1,7\pm 0,2$ vs. $3,8\pm 0,6$; $p=0,032$) en aquellos con osteoporosis respecto a los que eran solo diabéticos.

Estos resultados se sustentan del mismo modo en varios estudios tales como el realizado por Parizad y cols.,(69) en donde en mujeres postmenopáusicas con DM2 tuvieron una alta frecuencia de osteoporosis y osteopenia, similar a lo registrado por Shah y cols.,(70) estudio en el cual se registró que los pacientes con DM1 tenían menor densidad ósea en comparación con el grupo control, a pesar de ello esta disminución no explicaba del todo las fracturas en este grupo por lo cual pueden estar influenciados por otros elementos, asimismo, en análisis más profundos en los cuales se estudia esta patología y su relación con otras complicaciones de la diabetes se evidencia que no existe relación entre ellas (71).

En relación a los factores de riesgo asociados a la osteoporosis en pacientes diabéticos se han reportado varios, tales como una mayor edad, sexo femenino, menor índice de masa corporal, niveles bajos de hormonas sexuales, otras patologías crónicas asociadas, mayor tiempo con la diabetes, entre otras, sin embargo, existe estudios en los cuales la diabetes por si sola es un factor de riesgo independiente de cualquier otro elemento asociado tal como se indica en un metaanálisis realizado por Wang y cols (72).

Otros de los factores que se han estudiado son los niveles de lípidos en los pacientes diabéticos estando estos relacionados de igual manera con la osteoporosis como se indica en el análisis de Wu y cols.,(73) en donde niveles

bajos de triacilglicéridos se asociaron a menor densidad ósea y más osteoporosis, en relación a este hecho se evidenció que un mayor índice de masa corporal fue un factor protector para las alteraciones óseas.

Igualmente en un metaanálisis se encontró que los factores de riesgo asociados a las fracturas osteoporóticas en sujetos diabéticos fueron mayor edad, más tiempo con la diabetes y la utilización de terapia con insulina (29), resultados en consonancia con los estudios registrados en la presente revisión bibliográfica.

En este orden de ideas en lo que respecta a la actividad física se ha encontrado que menor ejercicio diario podría ser un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis y posteriormente complicarse con fracturas en diabéticos, esto se relaciona a lo evidenciado por Raška y cols., (74) en un estudio hecho en mujeres postmenopáusicas y diabéticas en donde menor tiempo de caminata diaria se asoció junto a otros elementos bioquímicos a un mayor riesgo de osteoporosis, como se observa existen elementos tanto modificables como no modificables que podrían ser controlados en el paciente diabético y evitar el desarrollo de la osteoporosis.

Enlazando lo antes expuesto se resalta la importancia de la prevención de la osteoporosis en estos pacientes, por lo cual se han realizado ensayos en los cuales se ha investigado que medidas se podrían utilizar, uno de estos ha sido el uso de la metformina, este hecho viene determinado porque la metformina, un activador de AMPK, puede desempeñar un papel importante en la diferenciación de osteoblastos y la formación de hueso. Esto puede estar asociado con el efecto directo de la vía de señalización de AMPK, la vía de señalización de Runx2/AMPK y el efecto indirecto o efecto de interacción de la metformina, el mecanismo intracelular exacto sobre el osteoblasto es inquietante y promueve la osteogénesis sin ambigüedades (75).

Este resultado relacionado a la metformina es muy importante ya que es el fármaco más utilizado en la actualidad en relación con el tratamiento de la DM2, estos efectos se han encontrado en pacientes independiente de si tienen

diabetes o no, tal como lo indican Blümel y cols.,(76) en donde el uso de metformina, independientemente de la presencia de diabetes tipo 2 u obesidad, se asoció con un menor riesgo de osteoporosis en mujeres adultas, proponiendo que una explicación para esta observación podría ser el efecto de la droga sobre la senescencia celular.

Otros de los elementos terapéuticos encontrados en esta revisión han sido el uso de denosumab el cual ha tenido buenos resultados en lo que respecta a la prevención de fracturas osteoporóticas, este hecho ha sido poco estudiado en pacientes diabéticos en sí, sin embargo, si se ha analizado en individuos sin esta condición, como lo que reporta Tsai y cols., en donde el tratamiento combinado con teriparatida 40 µg y denosumab aumenta la DMO de columna y cadera más que la terapia combinada estándar. Este gran y rápido aumento de la masa ósea sugiere que este régimen de dosis altas podría proporcionar un método para restaurar la integridad del esqueleto en pacientes con osteoporosis, este manejo similar a lo encontrado por Ham y cols., (61) en referencia al uso de bergapten o metoxaleno, es indispensable que también se indique la importancia del mantenimiento de un índice de masa corporal saludable y la realización de actividad física regular (44).

Del mismo modo las guías terapéuticas han descrito que el control tanto de la diabetes como de la osteoporosis a través de una dieta saludable y ejercicio físico es fundamental, del mismo modo recomiendan aquellos antidiabéticos orales que no tengan gran efecto sobre el metabolismo óseo o si lo tienen que no sea para aumentar el riesgo de osteoporosis como lo son metformina, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 y los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón, mientras que se evitarán las tiazolidinedionas y la canagliflozina, en lo que respecta a la insulina es un poco más controversial sin embargo al administrarse de forma adecuada y evitar hipoglicemia y riesgo de caídas suele ser una buena medida de tratamiento en el paciente diabético y con osteoporosis (40)

CAPÍTULO VII

7.1 CONCLUSIONES

En base a los objetivos y resultados se exponen las siguientes conclusiones:

1. Existen diferentes teorías en lo que respecta a la relación entre la diabetes y la osteoporosis, siendo la que posee mayor fuerza la que relaciona el estado de inflamación crónica derivado de la hiperglucemia constante y el mantenimiento crónico de estados de hiperglucemia lo que condiciona la glicación avanzada, la cual es capaz de alterar el metabolismo óseo, que se puede observar tanto en pacientes con DM1 como DM2, siendo en los primeros la inflamación asociada a un estado autoinmune el cual potencia el daño al hueso.
2. Una proporción importante de artículos demuestra que en efecto existe una relación entre la diabetes y la osteoporosis siendo llamada en algunos como la “osteoporosis diabética”, del mismo modo, la diabetes por si sola parece tener la potencia suficiente para el desarrollo de esta complicación siendo estadísticamente independiente de otros factores.
3. Aunado al punto anterior existen elementos que podrían derivar en mayor riesgo para el desarrollo de la osteoporosis en individuos diabéticos, dentro de los que se han reportado se encuentran: sexo femenino, mayor edad, más tiempo con diabetes, disminución de hormonas sexuales, menor índice de masa corporal, uso de insulina como tratamiento para la diabetes y tener otras patologías crónicas, mientras que la metformina parece tener un efecto protector.
4. Dentro de las medidas de prevención la metformina tiene uno de los mejores resultados y es que por ser el medicamento más usado en el tratamiento de la diabetes es el más estudiado, otros elementos que podrían ser útiles son los medicamentos biológicos y medidas no farmacológicas como la actividad física y mantenimiento de un índice de masa corporal saludable, control glucémico apropiado, no uso en pacientes de riesgo de osteoporosis de hipoglicemiantes orales con grandes interacciones óseas que promuevan más deterioro del hueso.

7.2 RECOMENDACIONES

Posterior al análisis de los resultados y conclusiones se realizan las siguientes recomendaciones:

1. Colaborar con ensayos clínicos en los cuales se expongan otras teorías relacionadas a la conexión entre la diabetes y la osteoporosis.
2. Es indispensable que el paciente diabético desde su diagnóstico sea instruido en lo que se relaciona a las complicaciones que puede conllevar su enfermedad, dentro de las cuales la osteoporosis no suele ser abordada.
3. Mantener las medidas de prevención tanto farmacológicas como metformina si es el caso o algún otro que se haya probado para tal objetivo, así como las medidas no farmacológicas como lo es el mantenimiento de un índice de masa corporal saludable y realización de actividad física regular.
4. Realizar estudios poblacionales en nuestro medio que permita reconocer si lo observado en esta revisión bibliográfica se puede extrapolar a nuestros pacientes en Ecuador.

7.3 IMPLICACIONES CLINICAS

Posterior a la revisión de resultados existen diferentes implicaciones clínicas las cuales podrían mejorar la salud del paciente con diabetes, una de estas es que al poder reconocer a la osteoporosis como una potencial complicación de la diabetes se puede prevenir e incluso con el mismo tratamiento inicial de la misma y medidas no farmacológicas ya se estará haciendo prevención activa, del mismo modo, si se llegase a desarrollar la complicación posteriormente se deberá evaluar de que forma se podrá hacer la prevención de fracturas, esta revisión sirve para que el personal de salud que atiende de forma habitual al individuo diabético conozca la relación de esta con la alteración ósea y pueda advertirle al paciente y hacer un seguimiento.

7.4 LIMITACIONES

Hasta la fecha existen estudios limitados en lo que respecta a la relación existente entre la diabetes y la osteoporosis tanto desde el punto de vista fisiopatológico como epidemiológico, por lo cual a pesar de que los hallazgos son consistentes entre si se propone realizar una nueva revisión sistemática en los próximos años con el fin de evaluar como ha sido la evolución del problema a lo largo del tiempo.

CAPÍTULO VIII

8.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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(5):495-505.
2. Romero-Díaz C, Duarte-Montero D, Gutiérrez-Romero SA, Mendivil CO. Diabetes and Bone Fragility. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):71-86.
3. Jang M, Kim H, Lea S, Oh S, Kim JS, Oh B. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males. *BMC Endocrine Disorders.* 2018;18(1):61-9.
4. Schwartz AV. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: clinical outcomes. *Diabetologia.* 2017;60(7):1170-9.
5. Qiu J, Li C, Dong Z, Wang J. Is diabetes mellitus a risk factor for low bone density: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders.* 2021;21(1):65-0.
6. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, Fractures, and Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:820615.
7. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int.* abril de 2007;18(4):427-44.
8. Melton 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):1334-42.
9. 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):1573-8.

10. Lin HH, Hsu HY, Tsai MC, Hsu LY, Chien KL, Yeh TL. Association between type 2 diabetes and osteoporosis risk: A representative cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254451.
11. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4:9-15.
12. 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(1):e024067.
13. Eller-Vainicher C, Falchetti A, Gennari L, Cairoli E, Bertoldo F, Vescini F, et al. Diagnosis of endocrine disease: Evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(6):R213-32.
14. Poiana C, Capatina C. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Densitom*. 2017;20(3):432-43.
15. Abdulameer SA, Sulaiman SAS, Hassali MAA, Subramaniam K, Sahib MN. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:435-48.
16. Jaatinen R, Luukkaala T, Hongisto MT, Kujala MA, Nuotio MS. Factors associated with and 1-year outcomes of fear of falling in a geriatric post-hip fracture assessment. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2022 [citado 20 de julio de 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02159-z>
17. Neumann T, Sämman A, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehntopf M, et al. Glycaemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(7):872-5.
18. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jørgensen NR, Hermann AP, Henriksen JE, et al. Bone Geometry, Volumetric Density, Microarchitecture, and Estimated Bone Strength Assessed by HR-pQCT in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(12):2188-99.

19. Picke AK, Campbell G, Napoli N, Hofbauer LC, Rauner M. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocr Connect*. 2019;8(3):55-70.
20. Abdulrazag I, Sheshah I, Gaffar A, Gasim G. The Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis among a Saudi Female Diabetic Population | Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;27(1):1-5.
21. Martínez-Laguna D, Reyes C, Carbonell-Abella C, Losada Grande E, Soldevila Madorell B, Mauricio D, et al. Uso de fármacos para la osteoporosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: estudio de cohortes de base poblacional. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2017;9(4):107-13.
22. Giner M, Miranda C, Vázquez-Gámez MA, Altea-Manzano P, Miranda MJ, Casado-Díaz A, et al. Microstructural and Strength Changes in Trabecular Bone in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diagnostics*. 2021;11(3):577-80.
23. Yang Y, Liu G, Zhang Y, Xu G, Yi X, Liang J, et al. Association Between Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Serum Cholesterol Levels in Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2018 [citado 14 de agosto de 2022];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00646>
24. Bilha SC, Leustean L, Preda C, Branisteanu DD, Mihalache L, Ungureanu MC. Bone mineral density predictors in long-standing type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders*. 2021;21(1):156.
25. Hygum K, Starup-Linde J, Langdahl BL. Diabetes and bone. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2019;5(2):29-37.
26. Dou J, Wang J, Zhang Q. Differences in the roles of types 1 and 2 diabetes in the susceptibility to the risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2021;13(1):84-9.

27. Martínez-Laguna D, Tebé C, Nogués X, Javaid MK, Cooper C, Moreno V, et al. Fracture risk in type 2 diabetic patients: A clinical prediction tool based on a large population-based cohort. *PLOS ONE*. 2018;13(9):e0203533.
28. Shiomoto K, Babazono A, Harano Y, Fujita T, Jiang P, Kim SA, et al. Effect of body mass index on vertebral and hip fractures in older people and differences according to sex: a retrospective Japanese cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(11):e049157.
29. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *TCRM*. 2017;13:455-68.
30. Ahmadiéh H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Relation to Disease Control and Complications. *ISRN Endocrinology*. 2013;2013:e641098.
31. Hin H, Tomson J, Newman C, Kurien R, Lay M, Cox J, et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):841-51.
32. Formiga F, Freitez Ferreira MD, Montero A. Diabetes mellitus y riesgo de fractura de cadera. Revisión sistemática. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*. 2020;55(1):34-41.
33. Vilaca T, Schini M, Harnan S, Sutton A, Poku E, Allen IE, 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;137:115457.
34. Muñoz Avila LA, Narváez Ludeña GE. Frecuencia de las complicaciones post-operatorias en el adulto mayor con fractura de cadera. Area de cirugía del Hospital Vicente Corral Moscoso, 2015-2016. Cuenca [Internet] [Tesis de pregrado]. [Cuenca-Ecuador]: universidad de Cuenca; 2017 [citado 7 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/27134>

35. Pilco Yulán KG, Alvarado Cañar JS. Factores de riesgo y complicaciones de fractura de cadera en pacientes de 60 a 80 años trabajo a realizarse en el Hospital León Becerra Camacho de Milagro en el período 2017 a 2019 [Internet] [Thesis]. [Guayaquil-Ecuador]: Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina; 2020 [citado 7 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/52524>
36. Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients--a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporos Int.* 2014;25(6):1697-708.
37. Zhu K, Hunter M, James A, Lim EM, Cooke BR, Walsh JP. Discordance between fat mass index and body mass index is associated with reduced bone mineral density in women but not in men: the Busselton Healthy Ageing Study. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):259-68.
38. Ghodsi M, Iarjani B, Keshtkar AA, Nasli-Esfahani E, Alatab S, Mohajeri-Tehrani MR. Mechanisms involved in altered bone metabolism in diabetes: a narrative review. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15(1):52.
39. Wensveen FM, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. 'Beauty and the beast' in infection: How immune–endocrine interactions regulate systemic metabolism in the context of infection. *European Journal of Immunology.* 2019;49(7):982-95.
40. Asadipooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *Journal of the Endocrine Society.* 2019;3(10):1799-818.
41. Ishibashi Y, Matsui T, Nakamura N, Sotokawauchi A, Higashimoto Y, Yamagishi S ichi. Methylglyoxal-derived hydroimidazolone-1 evokes inflammatory reactions in endothelial cells via an interaction with receptor for advanced glycation end products. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2017;14(5):450-3.

42. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2029-49.
43. AL-Homood IA, Sheshah I, Mohammed AGA, Gasim GI. The Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis among a Saudi Female Diabetic Population. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(2):177-81.
44. Li C, Wang S, Du M, Wei Y, Jiang S. Clinical Characteristics and Controllable Risk Factors of Osteoporosis in Elderly Men with Diabetes Mellitus. *Orthopaedic Surgery.* 2021;13(3):1001-5.
45. Zhang Y, Lu P. Risk factors of osteoporosis in elderly type 2 diabetic patients. *Chinese Journal of Geriatrics.* 2018;12(1):417-9.
46. Raehtz S, Bierhalter H, Schoenherr D, Parameswaran N, McCabe LR. Estrogen Deficiency Exacerbates Type 1 Diabetes–Induced Bone TNF- α Expression and Osteoporosis in Female Mice. *Endocrinology.* 2017;158(7):2086-101.
47. Pujia A, Gazzaruso C, Montalcini T. An update on the potential role of C-peptide in diabetes and osteoporosis. *Endocrine.* 2017;58(3):408-12.
48. An Y, Zhang H, Wang C, Jiao F, Xu H, Wang X, et al. Activation of ROS/MAPKs/NF- κ B/NLRP3 and inhibition of efferocytosis in osteoclast-mediated diabetic osteoporosis. *FASEB J.* 2019;33(11):12515-27.
49. Ma H, Wang X, Zhang W, Li H, Zhao W, Sun J, et al. Melatonin Suppresses Ferroptosis Induced by High Glucose via Activation of the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Osteoporosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:9067610.
50. Zhong N, Zhang Y, Pu X, Xu B, Xu M, Cai H, et al. Microangiopathy is associated with bone loss in female type 2 diabetes mellitus patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(5):433-41.

51. Li G, Prior JC, Leslie WD, Thabane L, Papaioannou A, Josse RG, et al. Frailty and Risk of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(4):507-13.
52. Zeid AF, Ahmed AS, Shohdy MT, Assy MMH. Evaluation of Bone Mineral Density among type 2 Diabetes Mellitus Patients in Zagazig University Hospitals. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2020;80(1):599-706.
53. Wen Y, Li H, Zhang X, Liu P, Ma J, Zhang L, et al. Correlation of Osteoporosis in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Retrospective Study in Chinese Population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:531904.
54. Xu Y, Wu Q. Trends in osteoporosis and mean bone density among type 2 diabetes patients in the US from 2005 to 2014. *Sci Rep*. 2021;11(1):3693.
55. Alshaali AJ. The Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoporosis in Elderly Patients: A Retrospective Study. *AICS*. 2020;2(5):1-10.
56. Botella Martínez S, Varo Cenarruzabeitia N, Escalada San Martín J, Calleja Canelas A. The diabetic paradox: Bone mineral density and fracture in type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(9):495-501.
57. Abdulameer SA, Sahib MN, Sulaiman SAS. The Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis Among Malaysian Type 2 Diabetic Patients Using Quantitative Ultrasound Densitometer. *The Open Rheumatology Journal [Internet]*. 2018 [citado 10 de agosto de 2022];12(1). Disponible en: <https://openrheumatologyjournal.com/VOLUME/12/PAGE/50/FULLTEXT/>
58. Xu H, Wang Z, Li X, Fan M, Bao C, Yang R, et al. Osteoporosis and Osteopenia Among Patients With Type 2 Diabetes Aged ≥ 50 : Role of Sex and Clinical Characteristics. *J Clin Densitom*. 2020;23(1):29-36.
59. Lee JH, Kim JH, Hong AR, Kim SW, Shin CS. Optimal body mass index for minimizing the risk for osteoporosis and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1432-42.

60. Yokomoto-Umakoshi M, Kanazawa I, Kondo S, Sugimoto T. Association between the risk of falls and osteoporotic fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal*. 2017;64(7):727-34.
61. Poiana C, Capatina C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15(2):231-6.
62. Ham JR, Choi RY, Lee HI, Lee MK. Methoxsalen and Bergapten Prevent Diabetes-Induced Osteoporosis by the Suppression of Osteoclastogenic Gene Expression in Mice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1298.
63. Ferrari S, Eastell R, Napoli N, Schwartz A, Hofbauer LC, Chines A, et al. Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. *Bone*. 2020;134:115268.
64. Tseng CH. Metformin use is associated with a lower risk of osteoporosis/vertebral fracture in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(2):299-310.
65. Shen Q, Ma Y. Impact of diabetes mellitus on risk of major complications after hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2022;14(1):51.
66. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):50-9.
67. Aydoğan Bİ, Mutlu ABB, Keskin Ç, Ateş FSÖ, Güllü S. The Impact of Serum C-peptide Level on Bone Mineral Density in Postmenopausal Type 2 Diabetic Women.: Bone mineral density and serum c-peptide. *Medical Science and Discovery*. 2019;6(9):166-72.
68. Yang Y, Lin Y, Wang M, Yuan K, Wang Q, Mu P, et al. Targeting ferroptosis suppresses osteocyte glucolipototoxicity and alleviates diabetic osteoporosis. *Bone Res*. 2022;10(1):1-15.

69. Muñoz-Torres M, Carazo-Gallego A, Jiménez-López JC, Avilés-Pérez MD, Díaz-Arco S, Lozano-Alonso S, et al. Entorno inflamatorio diferencial en pacientes con osteoporosis y diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2022;14(1):34-41.
70. Parizad N, Baghi V, Karimi EB, Ghanei Gheshlagh R. The prevalence of osteoporosis among Iranian postmenopausal women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2607-12.
71. Shah VN, Harrall KK, Shah CS, Gallo TL, Joshee P, Snell-Bergeon JK, et al. Bone mineral density at femoral neck and lumbar spine in adults with type 1 diabetes: a meta-analysis and review of the literature. *Osteoporos Int*. septiembre de 2017;28(9):2601-10.
72. Liu C, Lv H, Niu P, Tan J, Ma Y. Association between diabetic neuropathy and osteoporosis in patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):125.
73. Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop*. junio de 2016;40(6):1299-307.
74. Wu Y, Xing X, Ye S, Chen C, Wang J. Lipid Levels Related to Osteoporosis in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(7):468-72.
75. Raška I, Rašková M, Zikán V, Škrha J. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cent Eur J Public Health*. 2017;25(1):3-10.
76. Jiating L, Buyun J, Yinchang Z. Role of Metformin on Osteoblast Differentiation in Type 2 Diabetes. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9203934.
77. Blümel JE, Arteaga E, Aedo S, Arriola-Montenegro J, López M, Martino M, et al. Metformin use is associated with a lower risk of osteoporosis in adult

women independent of type 2 diabetes mellitus and obesity. REDLINC IX study. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(5):421-5.

CAPITULO IX. ANEXOS

9.1 Financiamiento

El autor autofinanciará la investigación.

9.2 Aspectos éticos

No reporta conflictos de interés.

9.3 Recursos humanos

9.4 Cronograma de trabajo

Tabla 6. Cronograma

Actividades \ Tiempo	Junio	Julio	Agosto
Aprobación del tema	X		
Elaboración del protocolo	X	X	
Recopilación de los artículos científicos		X	
Análisis crítico		X	
Elaboración del informe final		X	X
Sustentación de la revisión bibliográfica			X

Autor: Andrés Fajardo Cuesta

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Andrés Santiago Fajardo Cuesta portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106457583**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“OSTEOPOROSIS Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES, UNA PERSPECTIVA FISIOPATOGENICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 15 de septiembre de 2022



.....
Andrés Santiago Fajardo Cuesta
C.I. **0106457583**