



UNIVERSIDAD DE GRANADA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA
Y SALUD PÚBLICA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**DETERMINANTES DE LOS VALORES DE
TRABECULAR BONE SCORE (TBS) EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

María Hayón Ponce
Granada, 2023

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

**DETERMINANTES DE LOS VALORES DE TRABECULAR BONE SCORE (TBS)
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Memoria presentada para aspirar al Grado de Doctor por
la Licenciada en Medicina Dña. María Hayón Ponce

Doctoranda

Fdo. Dña. María Hayón Ponce

Directores de la Tesis:

Fdo. D. Manuel E. Muñoz Torres
Catedrático de Universidad
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Granada

Fdo. Dña. Beatriz García Fontana
Instituto de Investigación
Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA)
CIBERFES (ISCIII)

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Hayón Ponce
ISBN: 978-84-1117-801-3
URI: <https://hdl.handle.net/10481/81245>

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral ha sido realizado en la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, bajo la dirección del Prof. D. Manuel E. Muñoz Torres y la Dra. Beatriz García Fontana.

Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III) (Becas PI18 / 01235 y PI18 / 00803) con cofinanciación de FEDER.

La doctoranda **María Hayón Ponce** y los directores de la tesis **Manuel E. Muñoz Torres y Beatriz García Fontana** garantizamos, al firmar esta Tesis Doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la Tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Doctoranda

Fdo. Dña. María Hayón Ponce

Directores de la Tesis:

Fdo. D. Manuel E. Muñoz Torres
Catedrático de Universidad
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Granada

Fdo. Dña. Beatriz García Fontana
Instituto de Investigación
Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA)
CIBERFES (ISCIII)

*“El éxito no se logra sólo con cualidades especiales.
Sobre todo un trabajo de constancia, de método y de
organización”*

Víctor Hugo

*A mi Abuelo, sé que estarías muy orgulloso
A la persona más luchadora y fuerte que puedo
conocer: mi madre*

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos a todas las personas que me han acompañado y apoyado en este largo camino, haciendo posible que me disponga a presentar y defender mi Tesis Doctoral.

A mis directores de tesis, el Dr. Manuel Muñoz Torres y la Dra. Beatriz García Fontana, por su nivel de conocimientos y exigencia , que han sido un estímulo para superarme cada día. Gracias por vuestra dedicación y apoyo en todo momento. Ha sido un honor trabajar a vuestro lado.

A la Dra. Mariola Avilés , por dejarme continuar el camino que tu iniciaste.

A M^a Carmen, Sara y Quique, por haber sido los mejores resis pequeños y amigos durante todos estos años. Espero que estemos siempre unidos a pesar del tiempo y la distancia.

A mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital San Cecilio de Granada por todo lo aprendido y los buenos momentos compartidos.

A Rafa, por animarme a iniciar este proyecto. Gracias por estar siempre ahí.

A David, por tu confianza en mí , tu apoyo día a día y tu paciencia.

A toda mi familia, por creer en mí y darme ánimos día a día, especialmente a mis padres, mi hermano y mis abuelos. Gracias por vuestro apoyo incondicional y consejos. Os debo todo lo que soy.

ABREVIATURAS	I
INTRODUCCIÓN	1
1. Diabetes Mellitus y fragilidad ósea	3
1.1. Patogenia de la fragilidad ósea en la diabetes mellitus tipo 2	3
1.2. Fracturas por fragilidad en la diabetes mellitus tipo 2	14
2. Técnicas de evaluación de la fragilidad ósea en los pacientes con DM2	19
2.1. Densitometría dual de rayos X (DXA) y FRAX	19
2.2. Tomografía computarizada de alta resolución (HRpQCT)	21
2.3. Microidentación	22
2.4. Histomorfometría	23
2.5. Trabecular Bone Score (TBS)	24
3. TBS y fragilidad ósea en los pacientes con DM2: Justificación del estudio	26
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	28
1. Hipótesis de trabajo	29
2. Objetivo general	29
3. Objetivos específicos	29
PACIENTES Y MÉTODOS	30
1. Pacientes	31
2. Métodos	32
2.1. Diseño	32
2.2. Variables del estudio	33
2.3. Análisis estadístico	37
RESULTADOS	39
1. Estudio descriptivo	40
1.1. Características generales de la población de estudio	40
1.2. Valores de TBS y DMO: diferencias entre pacientes con DM2 y controles	42
2. Estudio de correlación lineal	44
2.1. Relación entre TBS y DMO-CL con parámetros antropométricos en pacientes con DM2	44

2.2. Relación entre TBS y DMO-CL con parámetros de homeostasis glucémica en pacientes con DM2	45
2.3. Relación entre TBS y DMO-CL con SHBG en pacientes con DM2	46
3. Análisis de regresión lineal múltiple	49
4. Análisis de regresión logística	50
5. Relación entre la fuerza muscular y la fragilidad ósea en pacientes con DM2: Análisis en una subpoblación del estudio	52
DISCUSIÓN	60
1. Discusión general	61
2. Limitaciones y fortalezas del estudio	72
CONCLUSIONES	74
BIBLIOGRAFIA	77
RESUMEN	89
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	93

ABREVIATURAS

AGEs	Productos finales de glicación avanzada
ALP	Fosfatasa alcalina
ANCOVA	Análisis de covarianza
AUC	Área bajo la curva
BMSi	Índice de carga de resistencia del material óseo
CF	Cuello femoral
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CL	Columna lumbar
CLIA	Quimioluminiscencia
CT	Cadera total
CTX	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Densitometría dual de rayos X
ECLIA	Electroquimioluminiscencia
FG	Filtrado glomerular
GIP	Polipéptido inhibidor gástrico
GLP1	Péptido similar al glucagón 1
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HOMA2-%B	Índice de β -secreción
HOMA2-%S	Índice de insulinosensibilidad
HOMA2-IR	Índice de insulinoresistencia
HR	Hazard ratio
HR-pQCT	Tomografía computarizada de alta resolución

IC	Intervalo de confianza
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
IGF-2	Factor de crecimiento similar a la insulina 2
IGF1R	Receptor de IGF1
IMC	Índice de masa corporal
IRR	Razón de tasas de incidencia
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MAT	Tejido adiposo de la médula ósea
micro-CT	Microtomografía computarizada
MSC	Células madres mesenquimales
NTX	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I
OPG	Osteoprotegerina
OR	Odds ratio
P1NP	Propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1
PC	Perímetro de la cintura
PTH	Hormona paratiroidea
PTHi	Hormona paratiroidea intacta
RAGE	Receptor para AGEs
RANKL	Ligando del receptor del factor nuclear kappa-B
RAPA	Rapid Assessment of Physical Activity
RFM	Índice de masa grasa relativa
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RR	Riesgo relativo
SGLT2	Inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa tipo 2
SHBG	Proteína transportadora de hormonas sexuales
TBS	Trabecular Bone Score
TRAP5b	Fosfatasa ácida 5b resistente al tartrato
TUG	Test Time Up and Go
vDMO	DMO volumétrica
X ²	Test de la Chi cuadrado

μ FEA	Elementos finitos microestructurales
25-OHD	25-hidroxivitamina D

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la osteoporosis son dos enfermedades de alta prevalencia que se asocian con un mayor riesgo de fracturas y con un impacto significativo en la morbimortalidad de la población (1). Los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de fractura a pesar de tener una densidad mineral ósea (DMO) normal o incluso aumentada. Aunque la DMO es el principal determinante de la resistencia ósea, existen otros factores, como la macroestructura del hueso cortical, la microarquitectura del hueso trabecular, la mineralización ósea y el recambio óseo, que influyen tanto en la resistencia como en la calidad ósea (2). La degradación de la microarquitectura ósea puede ser uno de los mecanismos subyacentes de la discrepancia entre la DMO medida por densitometría convencional y el riesgo observado de fractura en pacientes con DM2 (3). Sin embargo, la densitometría dual de rayos X (DXA), que es la técnica de elección habitual para la evaluación del estado óseo y el riesgo de fracturas (4), no es apropiada para evaluar estas propiedades materiales y estructurales del hueso por lo que son necesarias otras técnicas para evaluar la microarquitectura ósea e identificar el riesgo de fractura en pacientes con DM2. Trabecular Bone Score (TBS) es un método no invasivo para estimar la microarquitectura ósea trabecular a partir de las imágenes DXA de la columna lumbar (5). Varios estudios han puesto de manifiesto que la determinación del TBS puede predecir el riesgo de fractura de manera independiente y complementaria a la DMO tanto en población general (6) como en pacientes con DM2 (7). En la introducción describiremos el metabolismo óseo característico en pacientes con DM2 con especial atención a la fisiopatología de la fragilidad ósea, revisaremos la evidencia actual de los métodos de evaluación de la fragilidad ósea en los pacientes con DM2 y finalmente, justificaremos el papel de TBS en la valoración de la calidad ósea en la DM2.

1. Diabetes Mellitus y fragilidad ósea

La diabetes mellitus y la fragilidad ósea son trastornos muy prevalentes que afectan a una gran proporción de la población mundial. Múltiples estudios epidemiológicos muestran que la fragilidad ósea es una complicación característica de los pacientes con diabetes mellitus. La evidencia de que el riesgo de fractura aumenta paradójicamente en la DM2, a pesar de una DMO normal o aumentada (8), ha llevado a la hipótesis de que existen alteraciones en las propiedades esqueléticas asociadas a la diabetes que no se identifican mediante las técnicas diagnósticas convencionales. La exposición prolongada a un ambiente hiperglucémico conduce a cambios en el metabolismo óseo y al deterioro de la microarquitectura ósea a través de una variedad de mecanismos a nivel celular y estructural. Estas alteraciones pueden contribuir al aumento del riesgo de fracturas en la DM2.

1.1. Patogenia de la fragilidad ósea en la diabetes mellitus tipo 2

La fisiopatología de la fragilidad ósea en la DM2 no es del todo bien conocida y se debe a múltiples factores. La disminución del recambio óseo, el estado de inflamación crónica y la presencia de enfermedad microvascular determinan anomalías en la macro y microarquitectura ósea que provocan una reducción de la resistencia al estrés mecánico. Las alteraciones en la estructura ósea en la DM2 incluyen un aumento de la porosidad cortical y una reducción de la densidad cortical, lo que conlleva un aumento en la fragilidad ósea. La hiperglucemia crónica, el estrés oxidativo y la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) comprometen las propiedades del colágeno, aumentan la adiposidad de la médula ósea, liberan factores inflamatorios y adipocinas procedentes de la grasa visceral, y alteran potencialmente la función de los osteocitos. Además, en este escenario clínico, el tratamiento con insulina y determinados fármacos antidiabéticos como las tiazolidinedionas y algunos inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa tipo 2 (SGLT2) así como el mayor riesgo de hipoglucemias y las complicaciones típicas de la diabetes, la retinopatía diabética, la alteración de la función renal y la neuropatía, se han asociado con un mayor riesgo de caídas y fracturas. En resumen, la fisiopatología de la fragilidad ósea y el riesgo de fractura en la diabetes mellitus es compleja e implica

alteraciones tanto en la estructura como en el metabolismo óseo (9). En la Figura 1 (10) se reflejan los mecanismos implicados en la patogenia de la fragilidad ósea y en el aumento del riesgo de fractura en pacientes con DM2.

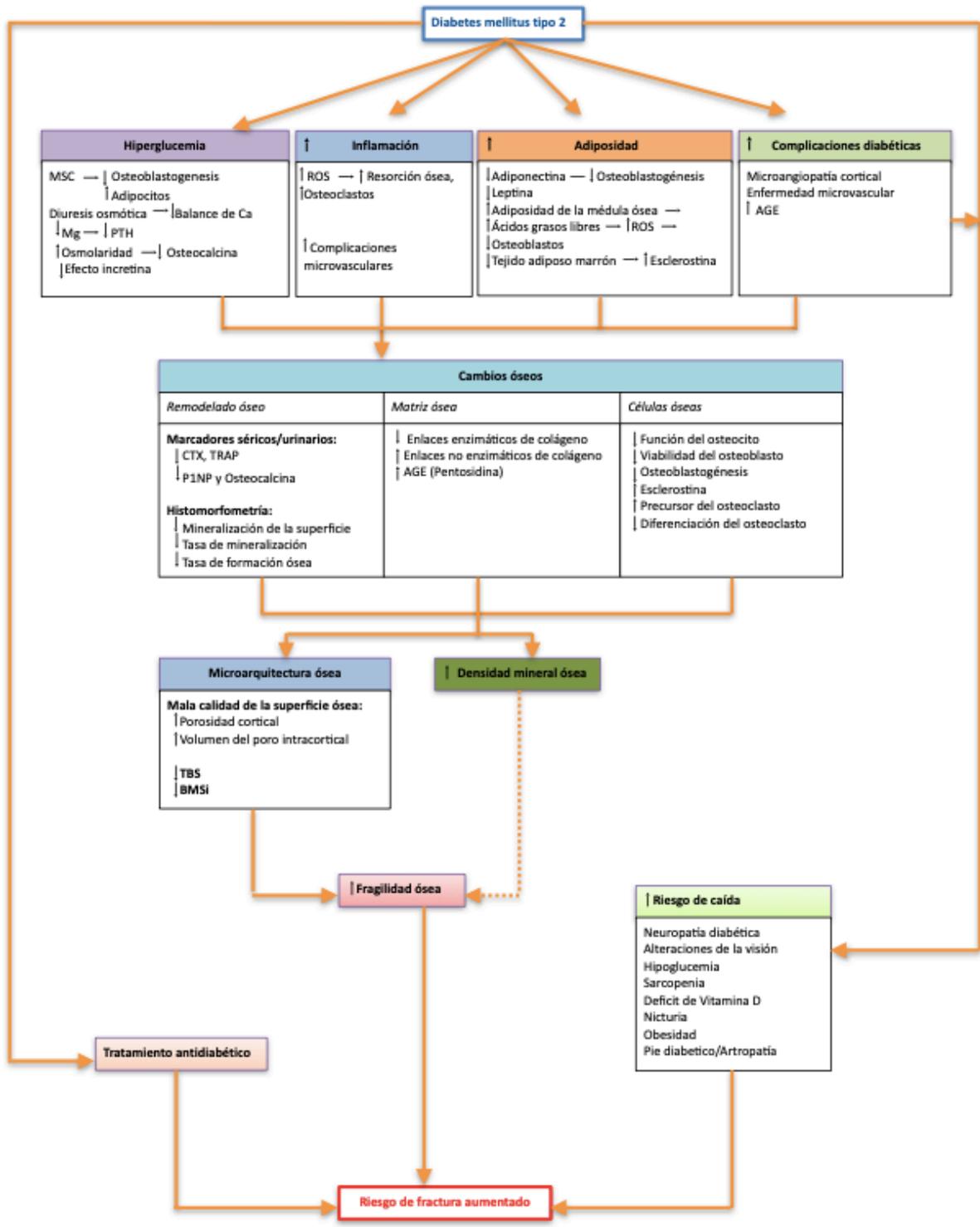


Figura 1. Patogenia de la fragilidad ósea y aumento del riesgo de fractura en pacientes con DM2. Adaptado de (Palui, Pramanik et al. 2021)

1.1.1. Determinantes de la resistencia y calidad ósea

La fragilidad ósea resulta no solo de la disminución de la masa mineral ósea, sino también de alteraciones en la microestructura ósea y en las propiedades intrínsecas del material óseo. Aunque la medición de la DMO mediante DXA es el gold estándar para definir la osteoporosis y la osteopenia, tiende a subestimar el riesgo de fractura, particularmente en la DM2 (11). Los pacientes con DM2 tienen un alto riesgo de fractura a pesar de una DMO normal o incluso aumentada. Esta paradoja puede explicarse por alteraciones en la arquitectura ósea y las propiedades biomecánicas del hueso que pueden verse afectadas negativamente por muchos factores como la duración de la enfermedad, la insulinopenia, la hiperglucemia y la presencia de enfermedad microvascular (12, 13).

El desarrollo de técnicas de imagen no invasivas ha demostrado que los pacientes con DM2 tienen un mayor volumen trabecular y un aumento de la porosidad intracortical (14) y se sugiere que tienen una mayor adiposidad de la médula ósea (15), lo que explica en parte la reducción de la resistencia ósea. El TBS, es un método no invasivo, que permite detectar alteraciones en la microarquitectura ósea a partir de las imágenes de DXA de la columna lumbar y es independiente de la DMO. Se ha observado que los pacientes con DM2 tienen puntuaciones de TBS menores a pesar de una DMO normal o aumentada en comparación con controles no diabéticos (7). Además de la microarquitectura ósea, otro determinante importante de la calidad ósea son las propiedades del material óseo (16). Mediante microindentación se ha observado una baja resistencia del material óseo en los pacientes con DM2 (17, 18).

El efecto de la DM2 sobre las propiedades del material óseo puede no estar limitado a la porosidad, ya que también se producen alteraciones en las fibras de colágeno que componen la matriz ósea (16).

La hiperglucemia crónica favorece la acumulación de AGEs, que afectan negativamente las propiedades biomecánicas del hueso cortical y trabecular (19), ya que los enlaces cruzados de AGEs entre las fibras de colágeno conducen al desarrollo de huesos más frágiles que son propensos a la fractura.

En conjunto, las propiedades deterioradas del material óseo y el aumento de la porosidad cortical junto con la alteración en la reparación de microfracturas secundarias al bajo recambio óseo, conduce a un incremento de la fragilidad ósea a pesar de una preservación relativa de la DMO.

1.1.2. Mecanismos celulares

Además de las alteraciones microestructurales en los componentes óseos orgánicos e inorgánicos, la DM2 afecta directamente la diferenciación y la función de las células óseas y modifica el microambiente óseo.

Las células madres mesenquimales (MSC) son un precursor común de adipocitos y osteoblastos. La activación de la vía de señalización Wnt facilita la diferenciación de las MSC en osteoblastos e inhibe la adipogénesis, mientras que la vía PPAR- γ promueve la adipogénesis (Figura 2) (20). El entorno hiperglucémico se ha relacionado con el aumento de los marcadores de adipogénesis y la regulación negativa de la diferenciación de osteoblastos (21, 22). Además, se ha demostrado que la hiperglucemia aumenta la producción de esclerostina, que induce la adipogénesis al inhibir la señalización de Wnt (23).

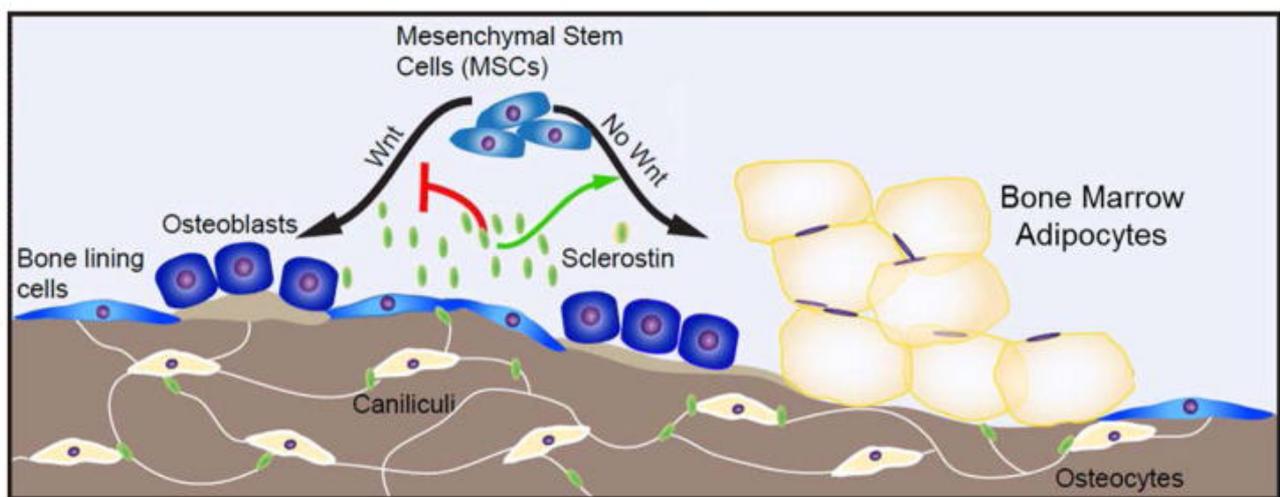


Figura 2. Diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. (Fairfield, Falank et al. 2018). La esclerostina se expresa en los osteocitos dentro del hueso cortical y trabecular y puede regular la diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. La activación de la vía Wnt favorece la osteogénesis e inhibe la adipogénesis, mientras que la activación de la vía PPAR- γ promueve la adipogénesis.

La obesidad y la diabetes mellitus conducen a un aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias, en particular TNF- α , IL-1 e IL-6 y especies reactivas de oxígeno (ROS), que inducen la apoptosis de los osteoblastos y facilitan la diferenciación de las MSC en adipocitos. Esto conlleva a un círculo vicioso de estrés metabólico, que mantiene un proceso inflamatorio crónico que puede deteriorar el hueso

trabecular y tiene un impacto directo en la diferenciación y función de las MSC, osteoclastos, osteoblastos y osteocitos (24).

En la médula ósea, los adipocitos generan ácidos grasos libres que liberan ROS a través de la β -oxidación de ácidos grasos mitocondriales, dando lugar a la apoptosis de los osteoblastos y a la inhibición de la diferenciación osteoblástica, por lo que se sugiere que el aumento de la adiposidad de la médula ósea es un posible mecanismo patogénico de las fracturas por fragilidad en la DM2 (25, 26). Se ha observado una asociación negativa entre el tejido adiposo de la médula ósea (MAT) y la DMO en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso y DM2 (26). Por otro lado, se ha observado una asociación inversa entre el tejido adiposo marrón con la obesidad y la DM2 (29). Por otra parte, la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF-2) y Wnt10b son factores secretados por el tejido adiposo pardo que favorecen la actividad de los osteoblastos y tienen un efecto anabólico en el hueso (27).

En conjunto, la DM2 ejerce efectos negativos directos sobre los osteoblastos a través de varios mecanismos moleculares.

Los osteoblastos regulan la osteoclastogénesis al producir el ligando del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG). Los niveles de OPG están asociados con la masa grasa y la aterosclerosis en la DM y se ha demostrado que RANKL participa en la génesis de la resistencia a la insulina (24). El efecto de la DM sobre la función y diferenciación osteoclástica es controvertido. Algunos estudios han sugerido un aumento de la actividad osteoclástica en la DM, especialmente en la enfermedad periodontal (28) y la osteoporosis(29), mientras que otros sugieren una función disminuida de los osteoclastos (30). Teniendo en cuenta estas controversias, parece que el remodelado óseo alterado en la DM se debe principalmente a la inhibición de la actividad de las células progenitoras y osteoblásticas más que a una alteración de la actividad osteoclástica.

El efecto de la DM2 sobre el metabolismo óseo puede medirse indirectamente mediante los marcadores de remodelado óseo. Los pacientes con DM2 suelen tener un recambio óseo bajo con reducción en la formación ósea y, en menor grado, de la resorción ósea.

En cuanto a los marcadores de remodelado óseo, los osteoblastos producen osteocalcina, que es un marcador de formación ósea. En los estudios realizados se han observado menores concentraciones séricas de osteocalcina tanto en pacientes con DM1 (31) como con DM2 (32) respecto al grupo control. La osteocalcina también se ha relacionado con la homeostasis de la glucosa, estimulando la proliferación de células beta y la secreción de insulina en estudios *in vitro* y en animales, mientras que los estudios en humanos han mostrado resultados contradictorios (24). En niños con DM1, se ha observado una correlación negativa entre osteocalcina y HbA1c (31). En pacientes con DM2, la osteocalcina mostró una relación inversa con el índice de masa corporal, la masa grasa y la glucosa plasmática(33). Sin embargo, los estudios que evalúan tratamientos o condiciones que son capaces de cambiar los niveles de osteocalcina han mostrado resultados opuestos. La terapia con alendronato, que disminuye los niveles de osteocalcina, se asoció con un riesgo reducido de DM2 (34), la vitamina K que reduce la tasa de osteocalcina descarboxilada/osteocalcina, mejoró la resistencia a la insulina (35); y el hiperparatiroidismo crónico, que se caracteriza por una mayor liberación de osteocalcina, se asoció con una mayor resistencia a la insulina y una alteración de la regulación de la glucosa (36).

Varios estudios que han evaluado el remodelado óseo en la DM, mostraron niveles más bajos del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX), el telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX) y la desoxipiridinolina, marcadores de resorción ósea, así como del propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP)(formación ósea), y mayores niveles de fosfatasa alcalina (ALP) en pacientes con diabetes mellitus que en los controles no diabéticos (32)(37).

Por otra parte, se han encontrado niveles séricos de esclerostina, un inhibidor endógeno de la vía de señalización Wnt, más elevados en pacientes con DM2 asociándose con una disminución en los

marcadores de recambio óseo (38). Por lo tanto, las alteraciones de los osteocitos en la DM2 podrían explicar la baja tasa de formación ósea y la posible disminución de la calidad ósea.

De forma indirecta se ha observado la existencia de otros factores adicionales que podrán inducir un estado de bajo remodelado óseo como la desregulación de los niveles de adipoquinas. Así, se han observado niveles disminuidos tanto de adiponectina y leptina, adipoquinas producidas por el tejido adiposo blanco, como de adipocitos de la médula ósea y las células osteoblásticas en pacientes con DM2 en comparación con sujetos no diabéticos (39, 40). La relación de las adipoquinas con el metabolismo óseo es compleja encontrándose resultados contradictorios en la literatura. Algunos estudios muestran una relación inversa entre adiponectina y la masa ósea (41, 42) mientras que otros no encuentran relación (43). De forma similar, también existen datos contradictorios sobre la relación entre leptina y la fragilidad ósea (44-46).

Por otra parte, la irisina, una adipo-mioquina específica, puede promover la diferenciación osteogénica, aumentar la masa y la fuerza del hueso cortical y reducir la osteoclastogénesis (47). Los efectos beneficiosos de la irisina sobre la masa ósea pueden desaparecer en pacientes con DM debido a una resistencia a la irisina (47).

Estos hallazgos, aunque dispares, concuerdan con un modelo de fragilidad ósea en la DM2 donde está afectada de forma predominante la formación ósea. Existe pues un bajo remodelado óseo con una pérdida ósea enlentecida. Esto podría explicar la paradoja de la baja resistencia ósea y el aumento de la DMO en la DM2. De esta forma, la fragilidad ósea se encontraría incrementada independientemente de la masa ósea por la acumulación de daños por fatiga.

1.1.3. Hiperglucemia y estrés oxidativo

La hiperglucemia crónica tiene un efecto nocivo directo e indirecto sobre el hueso. La hiperglucemia afecta a los osteoblastos al disminuir la expresión de la osteocalcina y facilitar la diferenciación de las MSC en adipocitos (24). Este cambio a un linaje adipogénico está mediado por la producción de ROS (48). Sin embargo, el nivel de hiperglucemia que produce una afectación ósea no está claro y los

estudios que examinan la relación entre el riesgo de fractura y el control glucémico no son concluyentes. Se sugiere que un nivel objetivo de HbA1c <7,5 % podría reducir el riesgo de fractura en pacientes con DM (49, 50).

Por otra parte, la hiperglucemia y el estrés oxidativo aumentan los niveles de AGEs (2) como la pentosidina. La activación del receptor para AGEs (RAGE) favorece la producción de citoquinas inflamatorias y de ROS que interfieren con la actividad osteoblástica y osteoclastica (2). Además, la acumulación de AGEs altera la integridad estructural de la matriz de colágeno y afecta negativamente las propiedades biomecánicas del hueso cortical y trabecular (19). Como se ha descrito previamente, el entrecruzamiento de AGEs entre las fibras de colágeno altera la matriz proteica y favorece la fragilidad ósea (19). Los pacientes con DM tienen niveles elevados de AGEs, como la pentosidina, que se asocia con un mayor riesgo de fractura vertebral (51).

1.1.4. Factores hormonales

La insulina tiene un efecto anabólico sobre el hueso y ejerce una acción directa en los osteoblastos mediante la activación de su receptor en la superficie celular. IGF-1 modula la fuerza de la señal generada por la insulina a través de interacciones con el receptor de IGF-1 (IGF1R)(52). En la DM2, el principal defecto es la resistencia a la insulina. Estudios previos han descrito el efecto nocivo de la resistencia a la insulina sobre la resistencia y la calidad del hueso en la DM2 (53, 54), aunque no está bien establecido su mecanismo de acción. Además, otras hormonas que intervienen en la regulación del metabolismo de la glucosa, como el IGF-1, la adiponectina y las incretinas, pueden contribuir a los efectos de la resistencia a la insulina en las células óseas (55).

Por otra parte, la insulinopenia en combinación con niveles bajos de IGF-1 característicos en estadios avanzados de la DM2 tiene un efecto inhibitorio sobre los osteoblastos y sus células progenitoras, lo que favorece una formación ósea baja (56, 57).

El polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón 1 (GLP1) son hormonas incretinas secretadas en el yeyuno y el íleon distal, respectivamente. En modelos animales, se cree que

las incretinas tienen un efecto osteogénico. Hay receptores GLP1 en las células del estroma de la médula ósea que inhiben su diferenciación a adipocitos y estimulan la vía Wnt. Estudios en modelos animales han mostrado un efecto de las hormonas incretinas sobre la formación ósea y la DMO mejorando la resistencia ósea (24, 57). Además, los receptores de GLP1 también se expresan en las células C tiroideas y, por lo tanto, aumentan la secreción de calcitonina, lo que podría contribuir a la disminución posprandial de la resorción ósea (24). El papel de las incretinas endógenas en el hueso diabético puede verse alterado porque los pacientes con DM2 tienen un efecto de incretina reducido con una producción o acción de GLP1 alterada (58). No obstante, se necesitan más estudios para determinar los efectos de las hormonas incretinas en el metabolismo óseo.

1.1.5. Metabolismo fosfocálcico

La hipercalciuria y un balance de calcio negativo es un hallazgo común en la DM no controlada, ya que la hiperglucemia reduce la reabsorción tubular de calcio. Además, el balance de calcio negativo se asocia con una respuesta de PTH inapropiada (59). El hipoparatiroidismo relativo en pacientes diabéticos podría contribuir al bajo recambio óseo. Se ha observado que los bajos niveles de CTX y la fosfatasa ácida 5b resistente al tartrato (TRAP5b) se correlacionan con niveles bajos de PTH (59). Además, una disfunción de los receptores sensibles al calcio o la hipomagnesemia asociada pueden ser factores implicados en la alteración de la secreción de PTH (60).

Tanto los pacientes con obesidad como con DM2 tienen niveles bajos de vitamina D. Además de sus efectos a nivel óseo, la vitamina D podría participar en el mantenimiento del control glucémico, ya que las células beta pancreáticas expresan receptores de vitamina D. Sin embargo, no se ha demostrado consistentemente que la suplementación con vitamina D mejore el control glucémico en pacientes con DM (61).

Por otra parte, la insuficiencia renal con osteodistrofia es una complicación importante en la DM avanzada que puede alterar la fisiología del calcio, el fosfato, el FGF-23 y la vitamina D y puede tener un impacto importante en la enfermedad ósea diabética (57).

1.1.6. Adiposidad

El efecto protector de la obesidad sobre el hueso sigue siendo controvertido. El aumento del índice de masa corporal (IMC) y del porcentaje de grasa corporal, que es común en pacientes con DM2, podría tener efectos beneficiosos sobre el esqueleto debido al aumento de la carga mecánica (62). Los estudios mediante tomografía computarizada de alta resolución (HR-pQCT) han demostrado que las personas obesas tienen una DMO volumétrica más alta y una microarquitectura ósea favorable con trabéculas más numerosas y corticales más gruesas en el radio distal y la tibia distal, y una porosidad cortical disminuida en la tibia distal en comparación con las personas delgadas (63). Sin embargo, de manera análoga a los pacientes con DM2, las personas obesas también tienen una remodelación ósea baja. Aunque la obesidad se ha relacionado con una mayor resistencia ósea se ha descrito una disminución en la resistencia ósea por unidad de peso en comparación con sujetos no obesos lo que podría favorecer una mayor fragilidad ósea en determinadas localizaciones esqueléticas (64, 65).

Por otra parte, los efectos óseos de la obesidad podrían depender de la distribución de la masa grasa (66). En la práctica clínica, la obesidad se suele medir mediante el IMC o DXA total, que no permite distinguir el tejido adiposo subcutáneo del tejido adiposo visceral. Esta ausencia de distinción puede ser importante porque estos dos tipos de tejido adiposo son diferentes a nivel metabólico. El tejido adiposo visceral tiene una asociación más fuerte con el síndrome metabólico y la DM2 que el tejido adiposo subcutáneo (67). La grasa visceral es un factor metabólico que aumenta la resistencia a la insulina y produce citoquinas inflamatorias que estimulan la producción de RANKL, aumentando la diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea, por lo que podría tener un papel causal en el desarrollo de la porosidad cortical en la DM2 (68); mientras que el tejido adiposo subcutáneo secreta múltiples hormonas como la leptina y la adiponectina, cuyo papel no está aún bien descrito en la regulación del metabolismo óseo.

1.1.7. Enfermedad microvascular

La asociación entre la enfermedad microvascular y la microestructura ósea, y la evidencia científica sugiere que una microvasculatura ósea alterada podría tener un papel en el compromiso de la formación ósea. Las alteraciones óseas en pacientes con enfermedad microvascular pueden deberse a mecanismos que afectan directamente a las células óseas o indirectamente produciendo daño vascular mediante alteraciones del flujo sanguíneo (69). La enfermedad microvascular puede afectar al microambiente de la médula ósea, donde residen las células progenitoras óseas, favoreciendo la diferenciación hacia adipocitos. Esto resulta en un aumento de la adiposidad de la médula ósea (70) con los efectos adversos en la mineralización ósea descritos previamente. Oikawa et al. encontraron engrosamiento de la membrana basal, rarefacción capilar y apoptosis en la vasculatura de la médula ósea en un modelo de ratones diabéticos(71).

Teniendo en cuenta los múltiples factores implicados en la enfermedad ósea diabética, en la figura 3 se representan los factores que pueden contribuir a la mala calidad ósea y al aumento de la fragilidad ósea en la DM2.

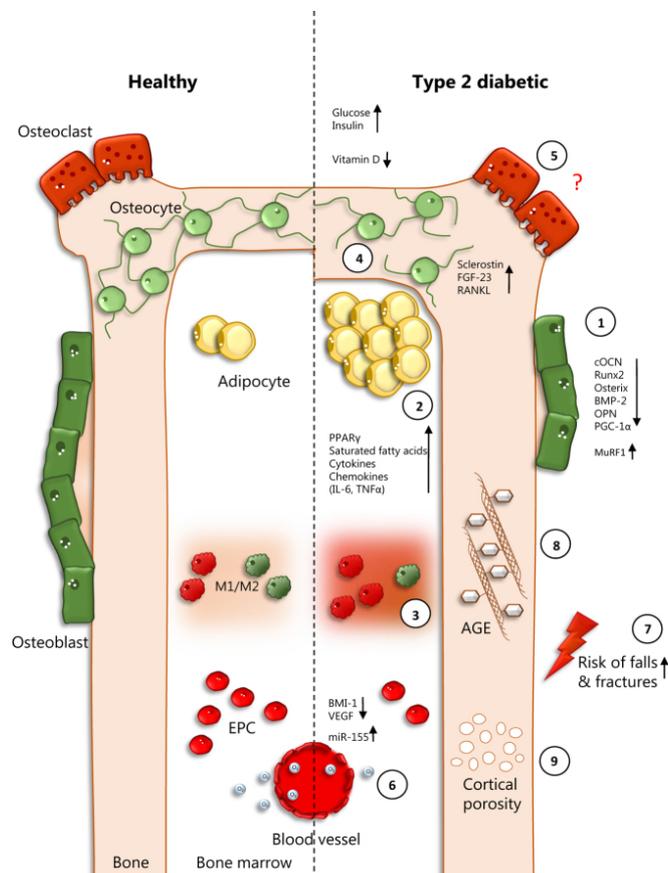


Figura 3. Efectos de la DM2 en la homeostasis ósea: factores que pueden contribuir a la mala calidad ósea y al aumento de la fragilidad ósea en la DM2. (Picke, Campbell et al.2019)

1.2. Fracturas por fragilidad en la diabetes mellitus tipo 2

1.2.1. Epidemiología de las fracturas en la DM2

Existe suficiente evidencia científica de que el riesgo de fracturas por fragilidad aumenta en la DM2 (5-24%)(37, 72, 73), a pesar de una DMO aumentada, aunque este riesgo es menor que en la DM1. El riesgo de fractura en la DM2 es variable en función de la localización de la fractura, el sexo, la edad, la

duración de la diabetes y el tratamiento antidiabético (74). Los principales factores asociados a un mayor riesgo de fractura en la DM2 son: la edad avanzada, el tratamiento con insulina y las caídas (74, 75). Al igual que en la DM1, la mayor duración de la diabetes y la presencia de complicaciones se asocian también con un mayor riesgo (74).

De forma global, los pacientes con DM2 tienen un riesgo aumentado de fractura de cadera (8 %-70 %). En el metaanálisis de Vilaca (76), la incidencia de fracturas de cadera en pacientes con DM2 mostró un riesgo relativo (RR) de 1,33 (IC 95% 1,19-1,49). El riesgo fue mayor en los tratados con insulina y en aquellos con una mayor duración de la enfermedad.

La evidencia sobre el aumento del riesgo de fracturas vertebrales en la DM2 no es concluyente.

En el metaanálisis de Koromani (77), las fracturas vertebrales fueron más frecuentes en pacientes con DM2 (odds ratio (OR) 1,35, 95 % CI 1.27–1.44) frente a controles no diabéticos. Además, las personas con DM2 y fractura vertebral tenían mayor mortalidad en comparación con los individuos sin DM2 ni fractura vertebral (hazard ratio (HR) 2.11, IC 95% 1,72-2,59) o con fractura vertebral sola (HR 1,84, 95% CI 1,49–2,28), así como en comparación con personas con solo DM2 (HR 1,23, IC 95% 0,99-1,52). Además, en un estudio italiano publicado en 2020 en el que se incluían 3114 mujeres (5.2%) con DM, se observó una asociación entre la DM y fractura vertebral o de cadera (OR 1,3, IC 95% 1,1–1,4) y todo tipo de fracturas (no vertebrales ni de cadera)(OR 1,3, IC del 95 % 1,2–1,5) (78). Curiosamente, la prevalencia de fracturas vertebrales o de cadera fue mayor en los pacientes con DM pero sin obesidad (OR 1,9, IC 95% 1,7-2,1) que en pacientes con obesidad y DM (OR 1,5, 95% IC 1.3-1.8), lo que sugiere que la obesidad podría ser parcialmente protectora frente a las fracturas vertebrales o de cadera en DM2 (78). Sin embargo, un estudio realizado en varones >65 años con DM2, no mostró mayor riesgo de fractura vertebral en los pacientes varones con DM2 frente a los controles. Este mismo estudio mostró un mayor riesgo de fracturas vertebrales incidentes (30%) aplicando modelos ajustados por DMO (13). Estos hallazgos sugieren que el aumento del riesgo de fractura vertebral podría ser mayor en mujeres con DM2 que en varones.

Otros estudios muestran un aumento global de riesgo de fracturas en la DM2. En el metaanálisis de Vilaca (76), el riesgo de fracturas no vertebrales fue de 1,92 (IC 95% 0,92-3,99) en DM1 mientras que

en DM2 fue de 1,19 (IC 95% 1,11-1,28) en comparación con sujetos no diabéticos. Un metaanálisis de 25 estudios de cohortes (73) encontró un aumento en el riesgo de todas las fracturas (RR 1,32 %, IC 95 % 1,17–1,48), fractura de cadera (RR 1,77 %, IC 95 % 1,56–2,02), fracturas en la 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) tanto en DM1 como en DM2 en comparación con controles sin DM. El riesgo de todas las fracturas, de cadera y de tobillo fue mayor en los pacientes con DM1 que en DM2. Otro metaanálisis (79) que evaluó el riesgo de fracturas de tobillo y muñeca, encontró un mayor riesgo de fracturas de tobillo (RR 1,30, IC 95% 1,15–1,48) pero un menor riesgo de fracturas de muñeca (RR 0,85, IC 95% 0,77–0,95) en pacientes con DM2.

En resumen, la mayoría de los estudios muestran un riesgo aumentado de fractura en la DM2, que es variable según el estudio y el tipo de fractura analizado. La discrepancia de resultados y la variabilidad de este efecto pueden explicarse por la presencia de múltiples factores relacionados con la enfermedad, como la presencia de complicaciones, el tratamiento farmacológico y el riesgo de caídas.

Los principales metaanálisis que han evaluado el riesgo de fractura en pacientes con DM2 se resumen en la Tabla 1

Tabla 1. Resumen de metaanálisis que evalúan el riesgo de fractura en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Referencia	Año	Tipo de fractura	Riesgo (95%IC)	Valor p	Factor de riesgo
Vilaca <i>et al.</i>	2020	Cadera	RR 1,33 (1,19-1,49)	S	Edad más joven, mujeres, uso de insulina, mayor duración de la diabetes (cadera)
		No vertebral	RR 1,19 (1,11-1,28)	S	
Koromani <i>et al.</i>	2020	Vertebral (Incidencia)	OR 1,35(1,27-1,44)	S	
		Vertebral (prevalencia)	OR 0,84 (0,74-0,95)	S	
Wang <i>et al.</i>	2019	Fracturas totales	RR 1,22 (1,13-1,31)	S	
		Cadera	RR 1,27 (1,16-1,39)	S	
		Antebrazo distal	RR 0,97 (0,66-1,09)	NS	
		Brazo(parte superior)	RR 1,54 (1,19-1,99)	S	
		Tobillo	RR 1,15 (1,01-1,31)	S	
		Vertebral	RR 1,74 (0,96-3,16)	NS	
Liu <i>et al.</i>	2018	Extremidades	RR 1,18 (1,02-1,35)	S	Mujeres (pierna/tobillo)
		Pierna/Tobillo	RR 1,80 (1,13-2,87)	S	
		Humero	RR 1,27 (0,60-2,68)	NS	
		Muñeca/mano/pie	RR 1,26 (0,94-1,71)	NS	
		Antebrazo	RR 0,98 (0,78-1,23)	NS	
Vilaca <i>et al.</i>	2019	Tobillo	RR 1,30 (1,15-1,48)	S	
		Muñeca	RR 0,85 (0,77-0,95)	S	
Moayeri <i>et al.</i>	2017	Fracturas totales	RR 1,05 (1,04-1,06)	S	Mayor edad, varones, duración de la diabetes. Uso de insulina, uso de corticoides.
		Cadera	RR 1,20 (1,17-1,23)	S	
		Vertebral	RR 1,16 (1,05-1,28)	S	
		Pie	RR 1,37 (1,21-1,54)	S	
		Muñeca	RR 0,98 (0,88-1,07)	NS	
		Humero proximal	RR 1,09 (0,86-1,31)	NS	

		Tobillo	RR 1,13 (0,95-1,32)	NS	
Jia et al.	2017	Fracturas totales	IRR 1,23 (1,12-1,35)	S	
		Cadera	IRR 1,08 (1,02-1,5)	S	
		Vertebral	IRR 1,21 (0,98-1,48)	NS	
Ni and Fan	2017	Fracturas relacionadas con baja masa ósea	RR 1,24 (1,09-1,41)	S	Mujeres
Dytfeld and Michalak	2017	Cadera	OR 1,30 (1,07-1,57)	S	Estudios de cohorte, Estudios realizados en Asia (cadera)
		Vertebral	OR 1.13 (0.94-1.37)	NS	
Fan et al.	2016	Cadera	RR 1,34 (1,19-1,51)	S	
Vestergaard	2007	Cadera	RR 1,38 (1,25-1,53)	S	
		Muñeca	RR 1,19 (1,01-1,41)	S	
		Vertebral	RR 0,93 (0,63-1,37)	NS	
		Fracturas totales	RR 0,96 (0,57-1,61)	NS	
Janghorbani et al.	2007	Cadera	RR 1,7 (1,3-2,2)	S	

Adaptado de (Palui, Pramanik et al. 2021). IC: Intervalo de confianza; IRR: Razón de tasas de incidencia; NS: No significativo; OR: razón de probabilidades; RR: Riesgo relativo; S: Estadísticamente significativo.

1.2.2. Densidad mineral ósea en la DM2

Múltiples estudios han analizado la DMO en distintas localizaciones y con distintos métodos de medida en pacientes con DM2. En conjunto, una mayoría de estudios han mostrado una DMO más alta en pacientes con DM2 que en los controles. El riesgo de mayor fragilidad ósea en pacientes con DM2 con DMO relativamente alta es un fenómeno paradójico, contrario a los hallazgos en la población general.

Un metaanálisis (80) de 15 estudios observacionales, en el que se comparó la DMO en diferentes localizaciones entre 3437 pacientes con DM2 y 19139 controles, mostró un aumento significativo en la

DMO en la cadera, el cuello femoral y la columna vertebral en pacientes diabéticos en comparación al grupo control. En este estudio una HbA1c más alta, un IMC más alto, un edad más joven y el género masculino se asociaron con una mayor DMO en pacientes con DM2 (80). En otro metaanálisis (37), en el que se evaluó la DMO en pacientes con DM1 y DM2, se encontró un aumento significativo de DMO en los pacientes con DM2. En este metaanálisis, el IMC fue un predictor significativo de la DMO en pacientes con DM2. De forma similar, un estudio de Corea del Sur (81) mostró una mayor DMO en cuello femoral en pacientes varones prediabéticos frente a varones sin diabetes. Sin embargo, la DMO fue significativamente menor en el cuello femoral entre los niños obesos con DM2 en el momento del diagnóstico de diabetes en comparación con niños obesos sin DM2 (82). En un estudio de la India, no se encontraron diferencias significativas en la DMO entre la DM2 y los controles (83). La obesidad y la hiperinsulinemia se han relacionado con una mayor DMO en pacientes DM2. El grupo de Abrahamsen (84) estudió la asociación entre la DMO y el índice de sensibilidad a la insulina tras una sobrecarga oral de glucosa. Se observó que la sensibilidad a la insulina se correlacionó negativamente con la DMO independiente del IMC y que el efecto de la masa grasa sobre la DMO desapareció tras el ajuste por la sensibilidad a la insulina. Estos datos sugieren que en las primeras etapas de la DM2, los efectos perjudiciales sobre el hueso son contrarrestados en gran medida por la hiperinsulinemia y, en menor medida, por los efectos mecánicos del aumento de peso asociado con la obesidad.

2. Técnicas de evaluación de la fragilidad ósea en los pacientes con DM2

2.1. Densitometría dual de rayos X (DXA) y FRAX

La medición de la DMO mediante DXA se considera el gold estándar en la práctica clínica para la detección de osteoporosis y la evaluación del riesgo de fractura. En población general, por cada disminución de una DE en la DMO el riesgo de fractura aumenta entre 1,4 a 2,6 veces (4, 85).

Sin embargo, en los pacientes con DM2 el riesgo de fractura está aumentado aunque no estén en rango osteoporótico (37). Schwartz et al. (86) demostraron que un valor de T-score en una mujer diabética que se asocia con riesgo de fractura de cadera corresponde a un T-score de aproximadamente 0,5 unidades menos en una mujer no diabética (86). Esta situación plantea desafíos para la prevención de fracturas por fragilidad en estos pacientes, ya que la identificación de los pacientes con riesgo de fractura se basa en los valores de T-score de la DMO medida mediante DXA y herramientas que predicen el riesgo de fracturas como el FRAX, que subestiman significativamente el riesgo de fractura en pacientes con DM2.

El algoritmo FRAX permite calcular la probabilidad de fractura de cadera a 10 años mediante la evaluación de factores de riesgo clínicos convencionales que incluyen la edad, el sexo, el peso, la altura, fractura previa, antecedentes familiares de fractura de cadera, el consumo de tabaco, el tratamiento con glucocorticoides, la artritis reumatoide, el consumo de alcohol, la presencia de osteoporosis secundaria y los valores de T-score de la DMO de cuello femoral. La DM2 no es tomada en cuenta como una variable en el algoritmo del FRAX y los estudios han demostrado que FRAX subestima el riesgo de fractura tanto en DM2 (86, 87) como en DM1 (87).

Se han propuesto distintos métodos para abordar las limitaciones en la capacidad del FRAX para evaluar el riesgo de fractura en personas con DM. El grupo de Leslie (88) analizó 4 alternativas propuestas para mejorar el rendimiento de FRAX en la evaluación del riesgo de fractura en la DM2: (1) incluir la DM2 en la entrada de artritis reumatoide; (2) hacer un ajuste por TBS; (3) reducir los valores de T-score del cuello femoral en 0,5 DE; y (4) aumentar la edad en 10 años. Cada uno de los métodos propuestos mejoró el rendimiento, aunque ningún método fue óptimo por sí mismo.

En resumen, ni los valores de T-score de la DMO ni la herramienta FRAX proporcionan una predicción satisfactoria sobre el riesgo de fractura en pacientes con DM2 (86), y el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes dependen demasiado de la presencia de una fractura previa por fragilidad; por lo que son necesarios otros métodos diagnósticos para la evaluación del riesgo

de fractura en estos pacientes con el objetivo de establecer las medidas preventivas adecuadas en la población de riesgo.

2.2. Tomografía computarizada de alta resolución (HRpQCT)

HRpQCT es una técnica no invasiva que permite la evaluación de la DMO volumétrica (vDMO) y la microarquitectura ósea en el radio distal y la tibia (89), ya que genera imágenes óseas tridimensionales (Figura 4). Mediante un algoritmo automatizado se miden las propiedades microarquitectónicas específicas de los compartimentos corticales y trabeculares (89). Los índices corticales incluyen la vDMO, la porosidad cortical y el grosor cortical. Los índices trabeculares incluyen la densidad ósea trabecular volumétrica, el volumen óseo trabecular, el número de trabéculas, el grosor y la separación trabecular (90). Las propiedades mecánicas del hueso, como la rigidez y la resistencia, también se pueden estimar a partir de imágenes de HRpQCT utilizando el análisis de elementos finitos microestructurales (μ FEA) (90).

HRpQCT se ha utilizado para evaluar la calidad ósea en pacientes con DM2 en diferentes estudios pero los resultados son inconsistentes. En el estudio Framingham (91) se comparó la microarquitectura cortical y trabecular, la densidad ósea, el área ósea y la resistencia ósea en sujetos con DM2 y controles sin DM2 (91). Tras ajustar por edad, sexo, peso y altura, el grupo con DM2 mostró una vDMO cortical significativamente más baja ($p < 0,01$), una porosidad cortical más alta ($p = 0,02$) y un área transversal menor ($p = 0,04$) en la tibia en comparación con el grupo control. Además, la disminución de la vDMO cortical en la tibia y el menor grosor cortical en el radio sólo se observaron en los pacientes con fractura previa (91). Sin embargo, en el estudio de Gotemburgo que incluyó a 1053 mujeres con DM2 y controles no diabéticas con edades entre 75 y 80 años, se observó que la fracción de volumen trabecular tibial y radial, la vDMO cortical distal, el área cortical y la fuerza de carga eran mayores en pacientes con DM2 que en los controles (92). Las discrepancias en los estudios descritos no se encuentran suficientemente aclaradas.

Aunque los datos de HRpQCT son prometedores y esta técnica podría mejorar la predicción del riesgo de fractura en los pacientes con DM2 en comparación con la DXA, es poco probable que esta técnica esté disponible para su uso en la práctica clínica diaria por su elevado coste.

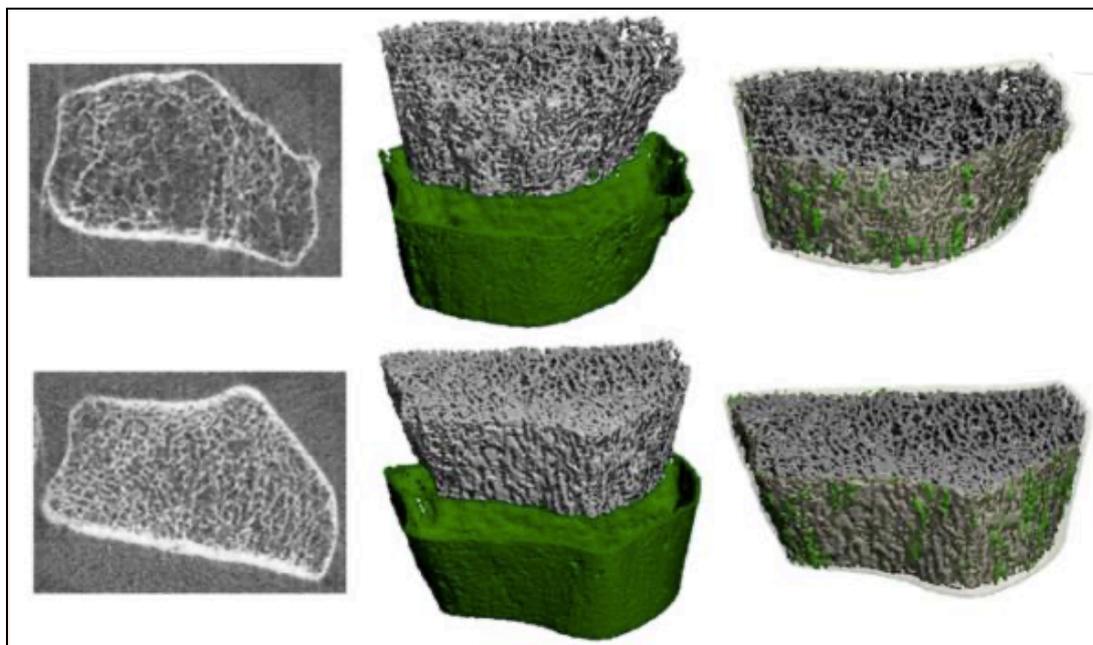


Figura 4. Imágenes de HR-pQCT del radio. (Nishiyama and Shane, 2013). La figura muestra cortes bidimensionales en escala de grises, los compartimentos cortical y trabecular segmentados y una representación tridimensional donde la porosidad cortical se resalta en verde.

2.3. Microindentación

La microindentación es una técnica invasiva que permite evaluar directamente las características mecánicas del hueso cortical y la resistencia a las fracturas (93). La microindentación mide la resistencia mecánica del hueso mediante la inserción de una microsonda en la superficie de la tibia anterior e induce fracturas microscópicas (Figura 5). Existen dos tipos de microindentación: la microindentación cíclica que permite estimar la resistencia ósea a partir de medidas de indentación (94) y la microindentación de impacto que mide el índice de carga de resistencia del material óseo (BMSi). Un BMSi más bajo indica una resistencia a la fractura más baja (95). La microindentación de impacto se ha empleado en varios estudios clínicos para investigar la calidad ósea en pacientes con DM, observándose

que el BMSi es menor en los pacientes con DM2 (17, 92). El BMSi mostró una relación negativa con los niveles medios de HbA1c (17) y con el tiempo de evolución de la DM2 y la acumulación de AGEs (96).

Estos hallazgos respaldan la capacidad de la microindentación ósea para la evaluación de la calidad ósea en los pacientes con DM2. Sin embargo, dado que se trata de un procedimiento invasivo, su utilidad como herramienta clínica es limitada.

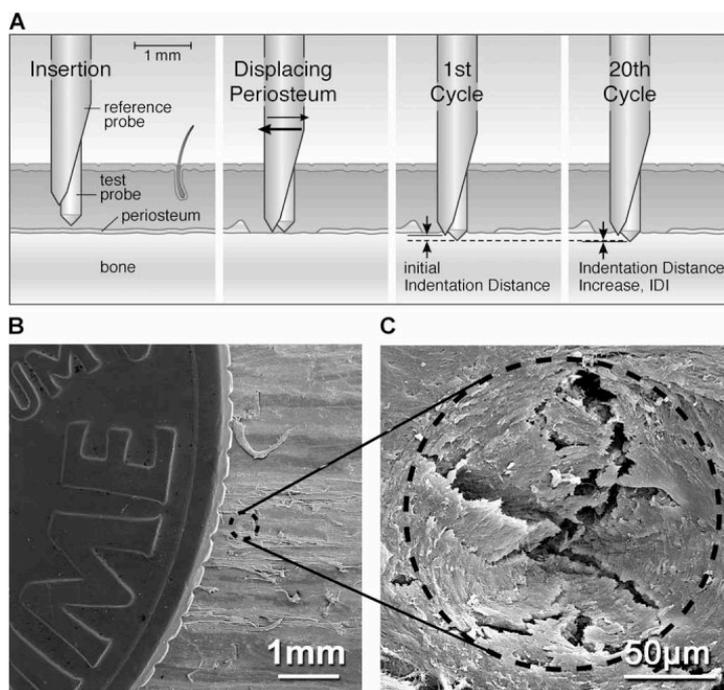


Figura 5. Procedimiento de microindentación.(Diez-Perez,Guerrri et al.2010). Procedimiento de indentación para medir las propiedades mecánicas del hueso: (A)Método para obtener medidas de indentación: la inserción de la microsonda, desplazamiento del periostio, la indentación del primer ciclo y la indentación del último ciclo, que determina el IDI con respecto al primer ciclo. (B) Muesca (rodeada por una línea discontinua) que se compara con una moneda de diez centavos.(C) Imagen ampliada de la muesca que muestra microfisuras creadas durante los ciclos de carga repetitivos.

2.4. Histomorfometría

La histomorfometría ósea es un examen histológico cuantitativo de una biopsia ósea (97).El análisis histomorfométrico de las biopsias óseas permite evaluar de forma directa la tasa de remodelación ósea (98).La evaluación del metabolismo óseo se basa en un proceso dinámico, que proporciona datos sobre la tasa de formación de la matriz ósea mediante la incorporación de un compuesto de tetraciclina que se deposita en los sitios de formación ósea. Además, la microarquitectura ósea también se puede

evaluar mediante microtomografía computarizada (98). Varios estudios en modelos de roedores han mostrado una tasa de recambio óseo reducida, peor microestructura y menor resistencia en roedores con DM1 y DM2 respecto a los controles (99, 100-102). Sin embargo, dado que la biopsia ósea es una prueba invasiva, solo unos pocos estudios clínicos han investigado la calidad ósea en pacientes con DM mediante histomorfometría ósea.

El primer estudio histomorfométrico en DM2 fue publicado en 1964 por Klein et al., quienes observaron un aumento del área cortical de las costillas en 17 pacientes diabéticos en comparación con sujetos sanos de la misma edad (103). Por el contrario, Leite Duarte y da Silva en 1996 demostraron una disminución significativa en los parámetros estructurales corticales (volumen óseo, volumen del osteoide, grosor del osteoide, grosor cortical y volumen de la superficie del osteoblasto) en 26 pacientes con DM2 (50–89 años de edad) en comparación con controles no diabéticos (104). Estas deficiencias estructurales estuvieron acompañadas por una disminución en la formación de hueso, como lo indica una superficie de osteoblastos más baja. Un artículo reciente ha demostrado que las mujeres premenopáusicas con DM2 tienen baja tasa de recambio óseo en comparación con controles sanos y los parámetros de histomorfometría están influenciados por el control de la enfermedad y la presencia de complicaciones crónicas (105).

La discrepancia de los diferentes estudios puede provenir del número relativamente bajo de sujetos analizados, el curso de la enfermedad y las diferentes complicaciones asociadas. Por tanto, se necesitan más estudios clínicos de alta calidad para determinar los cambios histológicos del hueso diabético.

2.5. Trabecular Bone Score (TBS)

TBS es un método de valoración de la microarquitectura del hueso trabecular mediante la aplicación de un software específico (TBS iNsight Software, Medimaps, Merignac, France) (106). Se trata de una técnica de aplicación sencilla que permite analizar la microestructura del hueso trabecular sobre imágenes de exploraciones DXA de la columna lumbar con un nuevo enfoque tecnológico. Analiza las variaciones del nivel de gris de los píxeles en la imagen de DXA. El TBS no es una medida directa de la

microarquitectura ósea, pero está relacionado con las características óseas tridimensionales, como el número de trabéculas, la separación trabecular y la densidad de conectividad (107, 108). Un TBS elevado parece representar una microarquitectura fuerte y resistente a las fracturas, mientras que un TBS bajo refleja una microarquitectura débil y propensa a las fracturas. Como tal, existe evidencia de que TBS puede diferenciar entre dos microarquitecturas tridimensionales que exhiben la misma densidad ósea, pero diferentes características trabeculares (Figura 6). TBS generalmente se obtiene mediante un análisis de las imágenes de DXA de la columna lumbar, lo que permite la comparación directa con DMO. La clasificación de la microarquitectura ósea se basa en los siguientes rangos de TBS: TBS mayor o igual a 1,31 corresponde a microarquitectura normal, TBS entre 1,23 y 1,31 se define como microarquitectura parcialmente degradada y TBS igual o inferior a 1,23 se define como microarquitectura degradada (109). La herramienta FRAX permite calcular la probabilidad de fractura por fragilidad a 10 años ajustada a los valores de TBS (110). En general, la combinación de TBS, FRAX y DMO mejora la predicción de fracturas.

A diferencia de la DMO, los valores de TBS tienden a ser menores entre los pacientes con DM2 frente a los controles (7). Los estudios realizados hasta la fecha han puesto de manifiesto que la determinación del TBS puede predecir el riesgo de fractura de manera independiente y complementaria a la DMO tanto en población general (6) como en pacientes con DM2 (7). Leslie et al. (7) evaluaron a 2356 mujeres diabéticas (DM1 y DM2) y 27051 mujeres sin diabetes y observaron un menor valor de TBS en las pacientes diabéticas en comparación con los controles a pesar una DMO en la columna lumbar y la cadera más altas. En la cohorte de Ansong, que incluyó a 325 hombres y 370 mujeres con DM2 (111), el TBS de la columna lumbar fue más bajo en hombres y mujeres con DM2 frente a los controles, mientras que la DMO de la columna lumbar fue mayor. TBS se correlacionó negativamente con la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas y con la insulina en ayunas.

Por tanto, TBS es una técnica no invasiva de fácil aplicación en la práctica clínica que permite analizar la microestructura del hueso trabecular y predecir el riesgo de fractura en los pacientes con DM2.

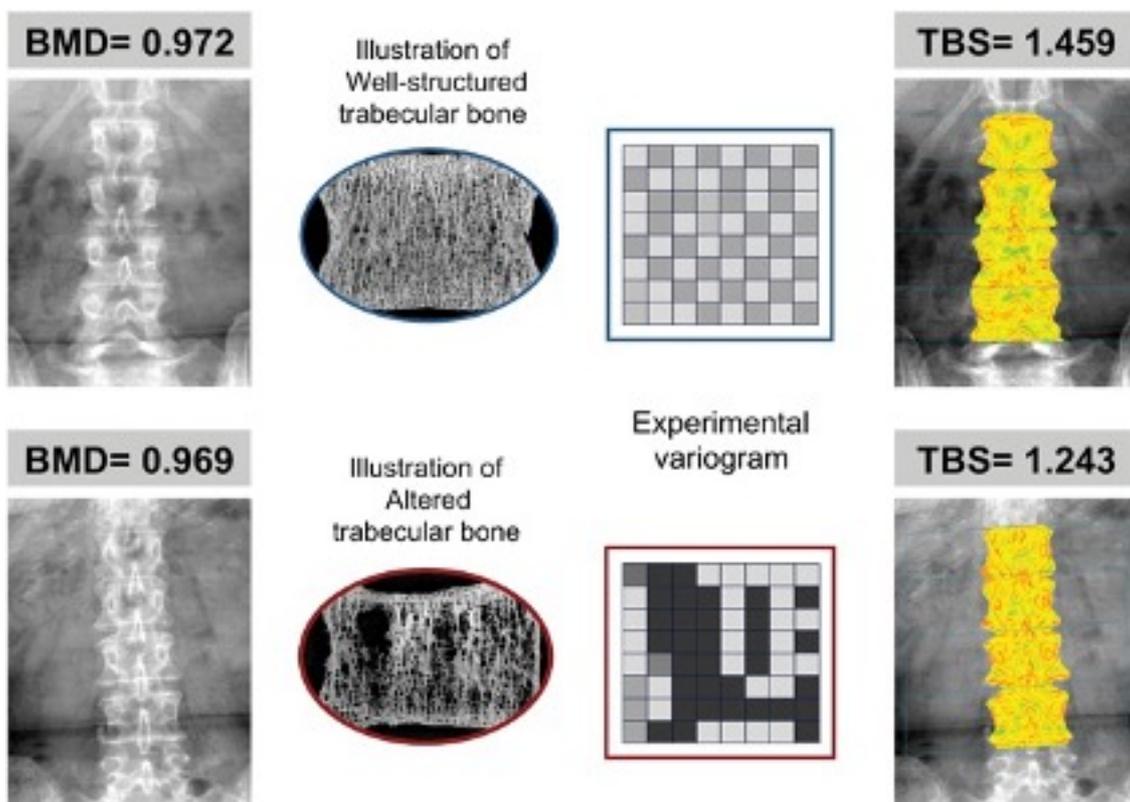


Figura 6. Principios del TBS: Dos pacientes con DMO equivalente pero diferentes valores de TBS. (Silva et al.2014). El panel superior muestra imágenes de DMO y TBS de una mujer de 73 años, con un IMC de 24,2 kg/m², una DMO de la columna lumbar de 0,972 g/cm² y un TBS de 1,459. Se observa un hueso bien estructurado (trabéculas más numerosas y bien conectadas), lo que se traduce en un valor de TBS alto. El panel inferior muestra imágenes de DMO y TBS de una mujer de 74 años, con un IMC de 24,3 kg/m², una DMO de la columna lumbar de 0,969 g/cm² y un TBS de 1,243. Se observa un número y una conectividad trabecular bajos y una separación trabecular alta, que se traducen en un TBS bajo.

3. TBS y fragilidad ósea en los pacientes con DM2: Justificación del estudio

La degradación de la microarquitectura ósea puede explicar en cierta medida la paradoja del aumento de la fragilidad ósea a pesar de la preservación de la DMO en la DM2.

La DMO medida por DXA es actualmente la prueba de referencia para la evaluación del estado óseo y la predicción del riesgo de fractura (4). Sin embargo, la DXA tiene limitaciones para identificar factores distintos de la DMO que juegan un papel en la resistencia ósea y el riesgo de fractura como es la microarquitectura ósea en diferentes patologías, entre ellas la DM2 (10).

Varios estudios han indicado que la medición de TBS es una estrategia eficaz para identificar el riesgo de fractura asociado con la diabetes en comparación con la DMO (7, 112, 113). Los pacientes con DM2 muestran una DMO significativamente más alta y un TBS más bajo que los sujetos no diabéticos (7). Sin embargo, aunque algunos estudios han mostrado una asociación inversa entre algunos parámetros como la glucosa en ayunas, HbA1c, la insulina en ayunas y el índice de resistencia a la insulina con el TBS (111, 114), los factores que influyen en la calidad del hueso en la DM2 no se conocen en su totalidad.

Existe controversia con respecto a la relación entre el IMC y el riesgo de fractura. Varios estudios han sugerido que el sobrepeso está relacionado con una masa ósea alta y que las disminuciones en el peso corporal pueden causar pérdida ósea (115). La asociación positiva entre la DMO y el IMC podría explicarse por el hiperinsulinismo de los pacientes con DM2 debido al efecto anabólico de la insulina sobre el hueso. Una mayor resistencia a la insulina y una masa grasa alta se asocian con una menor resistencia ósea, lo que sugiere un efecto negativo de la DM2 en la calidad ósea (53). Por lo tanto, los efectos del peso corporal y la resistencia a la insulina en la microarquitectura trabecular no están claros y existen resultados controvertidos (53, 116).

En este contexto, el objetivo de esta tesis doctoral fue examinar los determinantes clínicos y bioquímicos de TBS en pacientes con DM2.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de trabajo

Los pacientes con DM2 tienen valores más bajos de TBS en comparación con controles no diabéticos.

Los factores que influyen en la microarquitectura ósea en la DM2 pueden ser identificados.

2. Objetivo general

Examinar los determinantes clínicos y bioquímicos de TBS en pacientes con DM2.

3. Objetivos específicos

- Comparar los valores de DMO y TBS entre pacientes con DM2 y controles.
- Analizar la relación entre los parámetros óseos y el metabolismo glucémico.
- Evaluar la relación entre la calidad ósea y el tejido adiposo en los pacientes con DM2, mediante el análisis de parámetros antropométricos, especialmente el índice de masa grasa relativa (RFM).
- Analizar la relación entre la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y TBS.
- Analizar la relación entre la fuerza muscular y la fragilidad ósea en pacientes con DM2.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Pacientes

ÁMBITO GEOGRÁFICO DEL ESTUDIO:

Área de cobertura del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. Se trata de un Hospital de Segundo Nivel y centro de referencia del área de Gestión Sanitaria Sur de Granada y atiende a una población aproximada de 400.000 habitantes.

Los participantes del estudio se seleccionaron en la Unidad de Metabolismo Óseo de la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del propio Hospital entre 2016 y 2018.

POBLACIONES DEL ESTUDIO:

POBLACIÓN DIANA: Pacientes con DM2 con residencia habitual en el área de referencia del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada.

POBLACIÓN ELEGIBLE: Todo sujeto perteneciente a la población diana que, durante el periodo de estudio, cumplió los siguientes criterios de inclusión y exclusión en el mismo:

- *Criterios de inclusión:*

- Aceptación y comprensión del consentimiento informado.
- Régimen de vida ambulatorio.
- Raza caucásica.
- Edad mayor a 45 años.
- DM2

- *Criterios de exclusión:*

- Administración de cualquier fármaco antiosteoporótico , tratamiento hormonal, glucocorticoides o insulina durante los últimos 6 meses.
- Enfermedad metabólica ósea distinta de la osteoporosis (enfermedad ósea de Paget, hipercalcemia tumoral, artritis reumatoide, mieloma múltiple, metástasis óseas, u otras).
- Osteoporosis secundaria (hiperparatiroidismo primario, hipercortisolismo, hipertiroidismo, u otras).
- Insuficiencia renal estadio IV (filtrado glomerular [FG] <30 ml/min/1.73m²).
- Hepatopatía crónica.
- Enfermedad neoplásica activa.
- DM1.
- Artefactos u otras alteraciones que impidan la exploración apropiada mediante DXA del área de interés de la columna lumbar.

POBLACIÓN CONTROL: Este grupo estuvo formado por 300 sujetos no diabéticos (58,7% hombres y 41,3% mujeres posmenopáusicas) de 46 a 85 años de edad, obtenidos de la base de datos de los valores de normalidad de TBS para población española (117).

2. Métodos

2.1. Diseño

Se diseñó un estudio observacional de corte transversal sobre una muestra de 137 pacientes con DM2, de acuerdo a los criterios de inclusión y de exclusión establecidos, que se seleccionaron de forma consecutiva en el periodo comprendido entre 2016 y 2018. El protocolo de estudio incluyó para todos los participantes:

- Historia clínica, cuestionario de actividad física y encuesta nutricional.
- Exploración física y valoración antropométrica.
- Extracción de muestras de sangre venosa en ayunas y determinación de los parámetros bioquímicos.
- Evaluación de la DMO mediante DXA y TBS.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las Normas de Buena Práctica Clínica y en cumplimiento de la Declaración de Helsinki. Fue necesario la aceptación y comprensión del consentimiento informado por parte de los participantes para la obtención, uso y almacenamiento de sus muestras biológicas y datos clínicos con fines de investigación. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética provincial de Granada (CEI-Granada).

2.2. Variables del estudio

2.2.1. Variables clínico-demográficas

- Edad en años.
- Peso en kilogramos (kg) y talla en metros (m).
- IMC: $\text{Peso (kg)}/\text{Talla (m)}^2$.
- Perímetro de la cintura (PC) en centímetros(cm).
- RFM : es una nueva ecuación antropométrica que permite estimar el porcentaje de grasa corporal con mayor precisión que el IMC (118). Se calcula a partir de la altura, el PC y el sexo.

$\text{RFM (\%)} = 64 - (20 \times \text{talla}/\text{perímetro de cintura}) + (12 \times \text{sexo}); \text{sexo} = 0 \text{ para hombres y } 1 \text{ para mujeres (118)}.$

- Fuerza de prensión manual (kg/cm²): se midió con un dinamómetro manual hidráulico jamar® (5030j1; Jackson, MI) tres veces para cada mano con el paciente sentado y el brazo apoyado en una mesa sosteniendo el dinamómetro en posición vertical (119), empleando el valor medio de estas medidas para representar la fuerza de la mano. Unos valores de fuerza de prensión manual <27 kg (hombres) y <16 kg (mujeres) se definieron como baja fuerza muscular (120).
- Evaluación de factores de riesgo cardiovascular.
- Hábito tabáquico.
- Hábito alcohólico: Clasificación según consumo mayor o menor de 20 g/día.
- Nivel de actividad física según un cuestionario específico validado. Se utilizó la versión en español del cuestionario de evaluación rápida de la actividad física (RAPA, *Rapid Assessment of Physical Activity*) (121). El cuestionario, autoadministrado y con nueve ítems, evalúa la fuerza, la flexibilidad y la intensidad de las actividades físicas. Se necesitan de dos a cinco minutos para realizarlo. El cuestionario RAPA clasifica al individuo en físicamente inactivo o sedentario (puntuación <5) o físicamente activo (puntuación >5).
- Test Time Up and Go (TUG): determina el tiempo necesario para levantarse de una silla, caminar hasta una marca situada a 3 metros, darse la vuelta y sentarse nuevamente en la silla. Este test permite evaluar el nivel de movilidad y el riesgo de caídas. Una puntuación inferior a 12 segundos se definió como bajo riesgo de caída y superior a 12 segundos, como riesgo de caída elevado (122).
- Tiempo de evolución de la diabetes en años.
- Complicaciones microvasculares de la diabetes: retinopatía, nefropatía y neuropatía clínica.
- Complicaciones macrovasculares de la diabetes: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.
- Tratamiento antidiabético.

2.2.2. Variables analíticas

Se tomaron muestras de sangre venosa por la mañana tras al menos 8 horas de ayuno nocturno. El suero fue almacenado a -80 °C hasta su análisis. Los parámetros bioquímicos de rutina fueron analizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Clínico San Cecilio.

- *Parámetros de homeostasis glucémica :*

- Glucosa (mg/dL) e insulina (μ U/mL) séricas: Se analizaron según las técnicas de Laboratorio automatizadas estándar.

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): Expresada en %. Se determinó mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), con el analizador ADAMS A1c, HA-8160; Menarini, Florence, Italy (123).

- Modelo de Homeostasis de la Glucosa (HOMA, *Homeostasis Model Assessment*) e Insulinorresistencia: Se utilizó la aplicación HOMA2 Calculator v2.2 (124). El HOMA estima la función basal de las células β -pancreáticas (%B) y la sensibilidad a la insulina (%S), como porcentajes de una población de referencia normal, a partir de las concentraciones de insulina (μ U/mL) y glucosa (mg/dL) séricas en ayunas (125). HOMA2 Calculator es una aplicación informática que permite la estimación de los siguientes parámetros: índice de insulinorresistencia (HOMA2-IR), índice de β -secreción (HOMA2-%B) e índice de insulinosensibilidad (HOMA2-%S). El modelo está calibrado para un valor de normalidad de los índices HOMA2-%B y HOMA2-%S del 100%, y un valor normal del HOMA2-IR de 1 (124, 125).

- *Hormonas calciotropas:*

- Hormona paratiroidea intacta (PTHi): Se determinó mediante el Kit Intact PTH suministrado por Roche Diagnostics SL, Barcelona, España. Se trata de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con anticuerpos monoclonales y técnica de sándwich. Los valores de referencia se encuentran entre 15 y 65 pg/mL(126).

-25-hidroxivitamina D (25OHD): La determinación de las concentraciones séricas de 25OHD, expresadas en ng/mL, se realizó mediante quimioluminiscencia (CLIA) (Beckman Coulter UniCel DxI 800; CA).

- *Otras determinaciones:*

-Bioquímica básica de función renal y hepática y perfil lipídico: Según las técnicas de Laboratorio automatizadas estándar. La tasa de filtrado glomerular (FG) se estimó según la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (127). La tasa de FG fue estratificada según las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*(128) en 6 estadios: G1 >90 mL/min/1.73m²; G2 entre 89-60 mL/min/1.73m²; G3a entre 59-45 mL/min/1.73m²; G3b entre 44-30 mL/min/1.73m²; G4 entre 29-15 mL/min/1.73m²; y G5 <15 mL/min/1.73m².

-Proteína transportadora de hormonas sexuales ((SHBG), sex hormone binding globulin): se determinó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) (Roche Elecsys 1010/2010). Los valores de referencia se encuentran entre 13 y 89 nmol/L para hombres y entre 18 y 135 nmol/L para mujeres.

2.2.3. Técnicas radiológicas

- *Medición de la densidad mineral ósea:* Se evaluó la DMO mediante DXA, empleando para ello el densitómetro Hologic QDR4500 (Waltham, MA) con calibración diaria mediante un fantoma normalizado (Hologic X-Caliber, Hologic Inc., Walthman, MA). Este densitómetro utiliza radiografías digitales cuantitativas para medir de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo en gramos y la DMO en g/cm². Se tomó el T-score (valor de DMO comparado con el valor medio del adulto joven expresado en términos de desviación estándar) como medida de la DMO. Se realizaron mediciones en CL (vértebras L1, L2, L3 y L4) y fémur proximal (CF y CT). El coeficiente de variación fue 1,7 %, 1,8 % y 1,5 % para CL, CF y CT, respectivamente y la resolución espacial de 1.5 mm. El tiempo de realización de la prueba es de cinco minutos para cada localización y la radiación a

la que se somete al paciente de 2.9 - 5.0 mR, equivalente a la décima parte de la recibida durante la realización de una radiografía simple de tórax. La osteoporosis se definió utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud : T-score mayor o igual a -1 se clasificó como normal, T-score entre -1 y -2.5 correspondió a osteopenia y T-score menor o igual a -2,5 osteoporosis (129).

- *Trabecular Bone Score (TBS)*: El TBS se midió en CL utilizando el software TBS iNsight versión 3.0.2.0 (Medimaps, Merignac, Francia) con un coeficiente de variación de 1,82%. El TBS se calculó como el valor medio de las mediciones individuales para las vértebras L1–L4, según el análisis del nivel de grises de las imágenes de DXA. La clasificación de la microarquitectura ósea se basó en los siguientes rangos de TBS: TBS mayor o igual a 1,31 correspondió a microarquitectura normal, TBS mayor de 1,23 y menor de 1,31 se definió como microarquitectura parcialmente degradada y TBS igual o inferior a 1,23 como microarquitectura degradada (109).

2.3. Análisis estadístico

El tratamiento y análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 25.0; SPSS, Chicago, IL, EE. UU.)

Para variables continuas se comprobó su distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Cuando el tamaño de muestra fue mayor de 30 se aplicaron pruebas paramétricas mediante la aplicación del Teorema Central del Límite.

Se emplearon medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar [DE]) para variables continuas, y distribución de frecuencias absolutas (en valor numérico) y relativas (porcentajes) para variables categóricas.

Las diferencias para las variables cuantitativas entre grupos de comparación se evaluaron mediante el test de la *t* de Student para dos muestras independientes, o el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica. Para variables categóricas se utilizaron el test de la Chi Cuadrado (X^2). La

asociación entre las variables cuantitativas se analizó mediante los test de correlación de Pearson para las variables de distribución normal y de Spearman para las variables no paramétricas.

Se empleó el análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple, previa comprobación del modelo (aleatoriedad, normalidad, linealidad y homogeneidad de varianzas), para estudiar las variables predictoras de TBS. Se utilizó el análisis de covarianza (ANCOVA) para examinar las diferencias en las variables resultado entre los grupos ajustando por sexo, edad y RFM como covariables. Se realizó un modelo de análisis de regresión logística múltiple de pasos sucesivos hacia atrás para identificar los predictores independientes de microarquitectura degradada (variable dependiente) en pacientes con DM2. El modelo incluyó factores de riesgo establecidos además de las variables que influyen en TBS determinadas en el análisis de regresión lineal múltiple. La utilidad de las variables predictoras como marcadores de riesgo de microarquitectura ósea degradada en pacientes con DM2 se analizó mediante una curva ROC. El área bajo la curva (AUC) indica la probabilidad de predecir un evento. Los valores de AUC superiores a 0,75 indican un buen rendimiento predictivo. Se determinó el índice de Youden para evaluar el desempeño de cada curva ROC utilizando la siguiente fórmula: $J = \text{especificidad} + \text{sensibilidad} - 1$.

La significación estadística se fijó en $p < 0,05$ (dos colas) y $p < 0,10$ para el análisis de regresión logística.

RESULTADOS

1. Estudio descriptivo

1.1. Características generales de la población de estudio

La Tabla 2 resume las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DM2. Los pacientes con DM2 se agruparon según el T-score de DMO en columna lumbar (DMO-CL) en sujetos con masa ósea normal (T-score ≥ -1) y sujetos con masa ósea baja (T-score < -1). La duración media de la DM2 fue de $14,7 \pm 9,2$ años. Ambos grupos fueron homogéneos, excepto en el peso y la talla, que fueron significativamente más bajos en los pacientes con masa ósea baja en comparación con aquellos con masa ósea normal.

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con DM2 según valores de T-score de DMO-CL.

	Total	Masa ósea normal	Masa ósea baja	<i>p</i>
	N=137	(Tscore ≥ -1)	(Tscore < -1)	
		N=92	N=45	
Edad (años)	65,2 \pm 7,5	64,4 \pm 6,5	67,1 \pm 8,36	0,071
Varón (%)	58	65	51	0.101
<i>Composición corporal</i>				
Peso(kg)	86,2 \pm 14,4	87,8 \pm 14,1	81,9 \pm 14,9	0,028*
Talla (m)	1,65 \pm 0,09	1,66 \pm 0,08	1,62 \pm 0,09	0,016*
IMC (kg/m ²)	31,6 \pm 4,5	31,6 \pm 4,6	30,8 \pm 4,4	0,357
Perimetro cintura (cm)	105 \pm 10	105 \pm 10	105 \pm 10	0,726
RFM (%) en varones	63,7 \pm 0,03	63,7 \pm 0,03	63,7 \pm 0,02	0,277
RFM (%) en mujeres	75,7 \pm 0,03	75,7 \pm 0,03	75,7 \pm 0,04	0,407
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>				

Fumadores (%)	8,8	10,6	4,4	0,876
Alcohol (%)	16,8	18,8	15,6	0,642
Sedentarismo (%)	11,7	14,1	10,3	0,288
HTA (%)	117	85,9	82,2	0,582
Dislipemia (%)	122	90,6	84,4	0,297
Sobrepeso u Obesidad (%)	91,3	91,8	88,9	0,590
Enfermedad cardiovascular (%)	37,2	38,8	37,8	0,907
Complicaciones microvasculares (%)	30,7	28,2	35,6	0,390
<i>Metabolismo de la glucosa</i>				
Glucosa en ayunas (mg/dL)	151 ± 54	153 ± 52	152 ± 58	0,896
HbA1c (%)	7,8 ± 1,4	7,7 ± 1,3	7,9 ± 1,4	0,646
Insulina (IU/mL)	25,0 ± 28,1	24,6 ± 30,7	23,1 ± 16,8	0,757
HOMA2-IR	2,79 ± 1,83	2,67 ± 1,72	3,03 ± 1,96	0,287
HOMA2-%S (%)	55,04 ± 42,83	46,76 ± 41,51	49,7 ± 44,6	0,389
HOMA2-%B (%)	86,27 ± 69,64	77,55 ± 59,12	94,9 ± 81,1	0,179
<i>Perfil lipídico</i>				
Colesterol Total (mg/dL)	165 ± 44	165 ± 41	169 ± 52	0,651
Colesterol HDL (mg/dL)	45 ± 11	44 ± 11	47 ± 11	0,202
Colesterol LDL (mg/dL)	92 ± 40	92 ± 39	95 ± 43	0,691
Triglicéridos (mg/dL)	163 ± 79	172 ± 82	149 ± 73	0,117
<i>Hormonas calciotropas</i>				
PTHi (pg/mL)	50,8 ± 28,9	50 ± 27,8	50,6 ± 28,7	0,913
25(OH)D (ng/mL)	21,0 ± 8,4	21,2 ± 7,9	20,1 ± 7,8	0,446
<i>Hormonas sexuales</i>				

SHBG en varones (nmol/L)	34,9 ± 13,6	34,6 ± 14,4	35,4 ± 11,8	0,838
SHBG en mujeres (nmol/L)	48,5 ± 31,8	43,5 ± 27,3	60,3 ± 40,6	0,070
Testosterona en varones (ng/mL)	235,3 ± 152,9	227,8 ± 159,2	239,8 ± 131,3	0,758
17β-estradiol en varones (pg/mL)	33,6 ± 12,1	35,1 ± 12,3	28,2 ± 10,2	0,133
Testosterona en mujeres (ng/mL)	23,4 ± 20	20,3 ± 4,2	18,5 ± 15,2	0,692
17β-estradiol en mujeres (pg/mL)	23,3 ± 15,3	21,3 ± 8,1	20,3 ± 4,2	0,603

RFM: Índice de masa grasa relativa; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HOMA2-IR: índice de resistencia a la insulina; HOMA2-%S: índice de sensibilidad a la insulina; HOMA2-%B: índice de secreción ; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad PTHi: hormona paratiroidea; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1; DE, desviación estándar. Los datos de las variables continuas se presentan como media ± DE. Los datos de las variables categóricas se presentan como porcentajes. Se determinaron los valores de p utilizando la prueba t de Student para variables continuas y la prueba de Mann–Whitney para variables no paramétricas. *Nivel de significación: <0,05.

1.2. Valores de TBS y DMO: diferencias entre pacientes con DM2 y controles

Los pacientes con DM2 mostraron valores de TBS significativamente más bajos en comparación con los controles ($p < 0,001$) a pesar de una DMO-CL significativamente mayor en este grupo ($p = 0,025$). Las diferencias significativas se mantuvieron entre los pacientes con DM2 y los controles en todas las localizaciones tras ajustar por edad, sexo e IMC (Tabla 3). El 75,9% de los pacientes con DM2 presentaron microarquitectura degradada (TBS $\leq 1,23$), el 14,6% microarquitectura parcialmente degradada (TBS entre 1,23 y 1,31) y el 9,5% tuvieron valores de TBS normales (TBS $\geq 1,31$). Según la DMO-CL, el 8,5% se clasificaron como osteoporóticos (T-score $\leq -2,5$), el 27,7% como osteopénicos (T-score entre -1 y -2,5) y el 63,8% mostraron masa ósea normal (Tscore ≥ -1). La figura 7 muestra las diferencias en las categorías de TBS y clasificaciones de la DMO entre pacientes con DM2 y controles. La figura 8 muestra los valores medios de TBS según las categorías de DMO por DXA.

Tabla 3. Diferencias en los valores de DMO y TBS entre pacientes con DM2 y controles ajustados por sexo, edad e IMC.

	DM2	Controles	<i>p</i> valor
DMO-CL (gr/cm²)	1,05 ± 0,20	0,90 ± 0,52	0,025*
DMO-CF (gr/cm²)	0,82 ± 0,16	0,56 ± 0,36	<0,001*
TBS	1,08 ± 0,18	1,28 ± 0,15	<0,001*

TBS: Trabecular bone score; DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; Se determinaron los valores de *p* utilizando la prueba *t* de Student para variables continuas.*Nivel de significación <0,05.

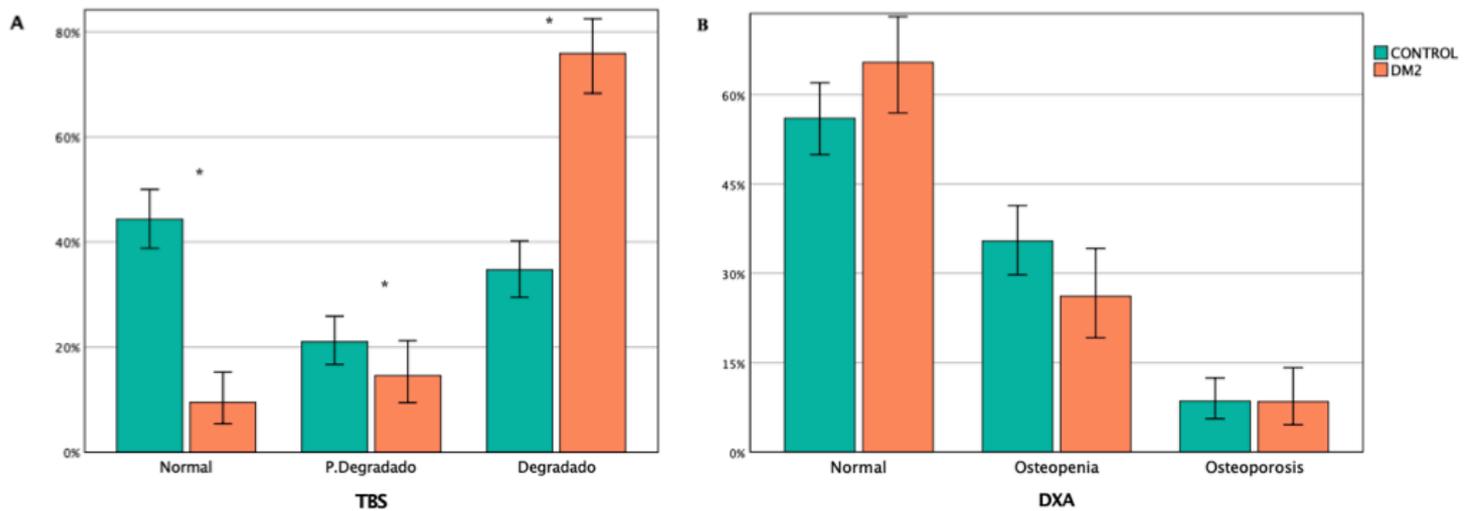


Figura 7. Diferencias en las categorías de TBS y en la clasificación de la DMO mediante DXA en los pacientes con DM2 y controles. TBS:Trabecular bone score;DMO: Densidad Mineral Osea; P.Degradado: parcialmente degradado. Se determinaron los valores de *p* utilizando la prueba X².*Nivel de significación <0,001

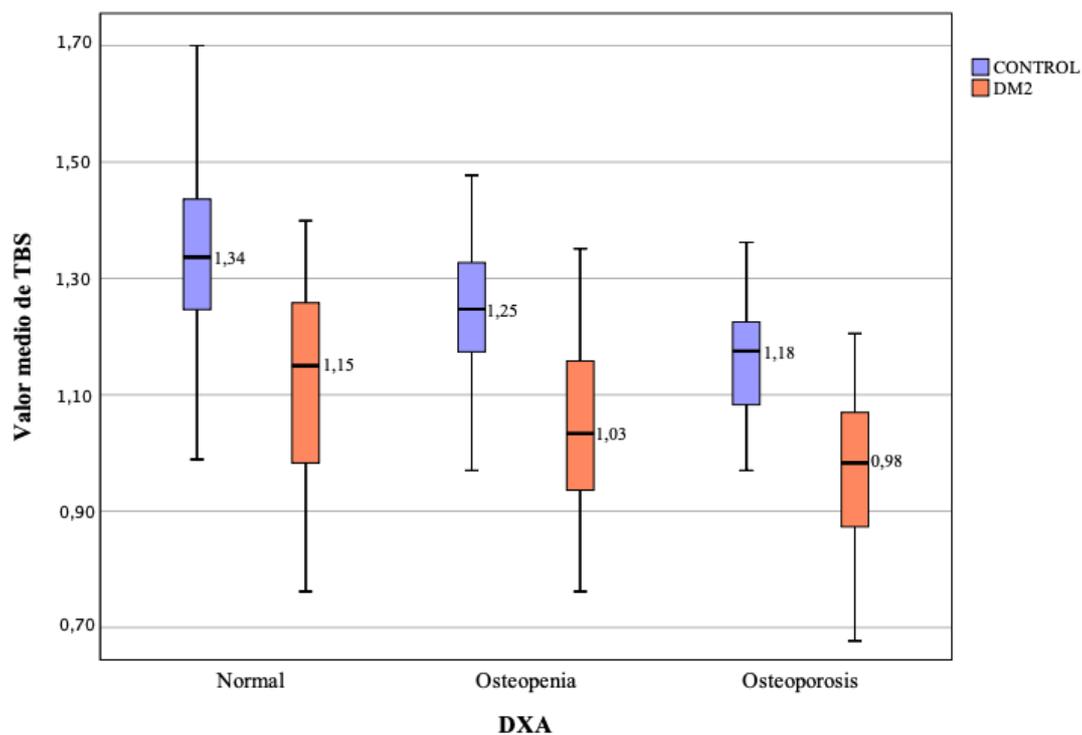


Figura 8. Valor medio de TBS según categorías de DMO por DXA entre pacientes con DM2 y controles. TBS:Trabecular bone score; Rangos de TBS: TBS mayor o igual a 1,31 correspondió a microarquitectura normal, TBS mayor de 1,23 y menor de 1,31 se definió como microarquitectura parcialmente degradada y TBS igual o inferior a 1,23 como microarquitectura degradada.

2. Estudio de correlación lineal

2.1. Relación entre TBS y DMO-CL con parámetros antropométricos en pacientes con DM2

TBS mostró una asociación negativa con el IMC ($r = -0,480$; $p < 0,001$) y con el PC ($r = -0,422$; $p < 0,001$) (Figura 9 A, B). Además, TBS se asoció significativa y negativamente con RFM tanto en hombres ($r = -0,500$; $p < 0,001$) como en mujeres ($r = -0,381$; $p = 0,005$) (Figura 9 C, D). Sin embargo, no se encontró asociación entre la DMO-CL con IMC ($r = 0,051$; $p = 0,553$), con PC ($r = 0,052$; $p = 0,579$) ni con RFM en ninguno de los sexos (hombres: $r = -0,178$; $p = 0,152$; mujeres: $r = 0,153$; $p = 0,278$).

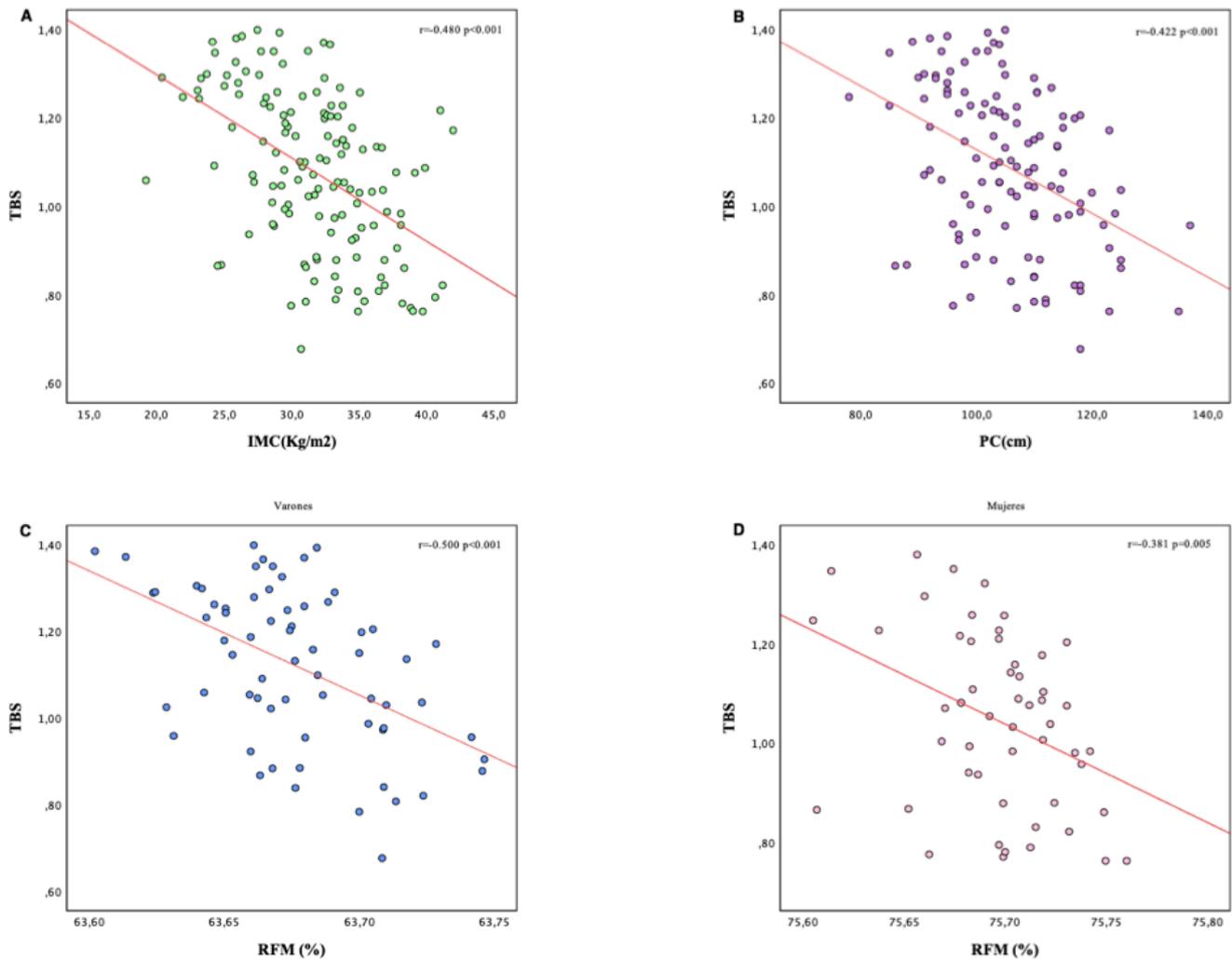


Figura 9. Asociación lineal entre el TBS y los parámetros antropométricos en pacientes con DM2. TBS: trabecular bone score; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura; RFM: índice de masa grasa relativa. La correlación entre el TBS y los parámetros antropométricos se analizó mediante el test de Pearson. Nivel de significación $p < 0,05$

2.2. Relación entre TBS y DMO-CL con parámetros de homeostasis glucémica en pacientes con DM2

Al explorar la relación entre los parámetros óseos y la homeostasis de la glucosa, se observó una asociación negativa entre TBS con el HOMA2-IR ($r = -0,252$; $p = 0,004$) pero no con la glucosa en ayunas ($r = 0,004$; $p = 0,967$) ni con la HbA1c ($r = -0,025$; $p = 0,768$). Sin embargo, los pacientes con DM2 mal controlados ($HbA1c > 7\%$) mostraron valores de TBS inferiores en comparación con los que estaban bien controlados, cercanos a la significación ($p = 0,06$) (Figura 10).

No se encontró relación entre el metabolismo glucémico y la DMO en ninguna localización.

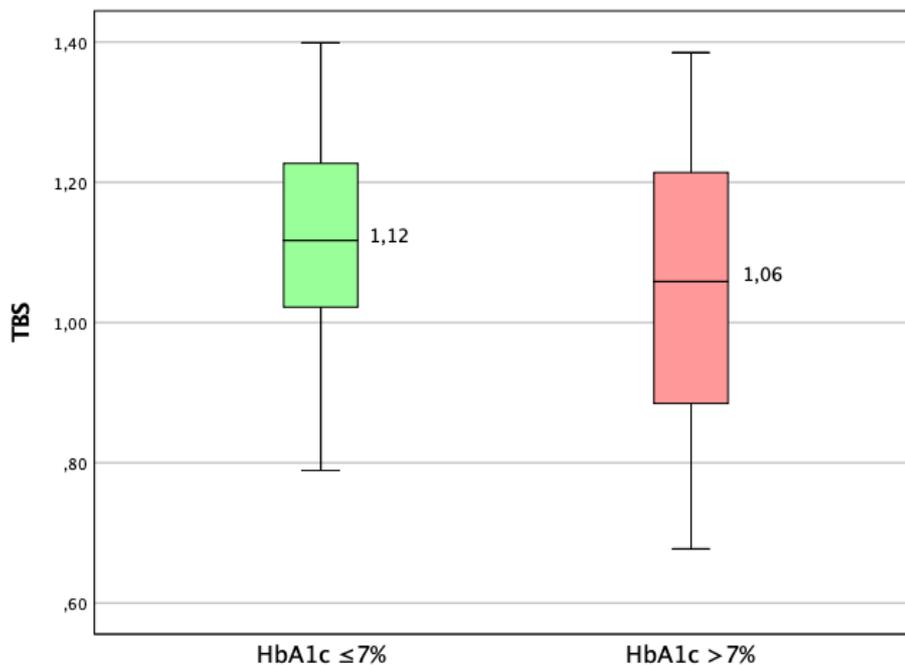


Figura 10. Diferencia en los valores de TBS entre pacientes con buen (HbA1c ≤7%) y mal control metabólico (HbA1c >7%). TBS: trabecular bone score; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

2.3. Relación entre TBS y DMO-CL con SHBG en pacientes con DM2

La concentración sérica de SHBG disminuyó gradualmente con el aumento del IMC y RFM tanto en hombres ($p = 0,001$ y $p = 0,004$, respectivamente) como en mujeres ($p < 0,001$ para ambos). El estudio hormonal mostró una asociación positiva entre TBS y SHBG sérica y en hombres ($r = 0,299$; $p = 0,013$) y mujeres ($r = 0,376$; $p = 0,005$) (Figura 11 A, B) y una relación negativa entre DMO-CL y SHBG en mujeres ($r = -0,282$; $p = 0,032$) (Figura 11C).

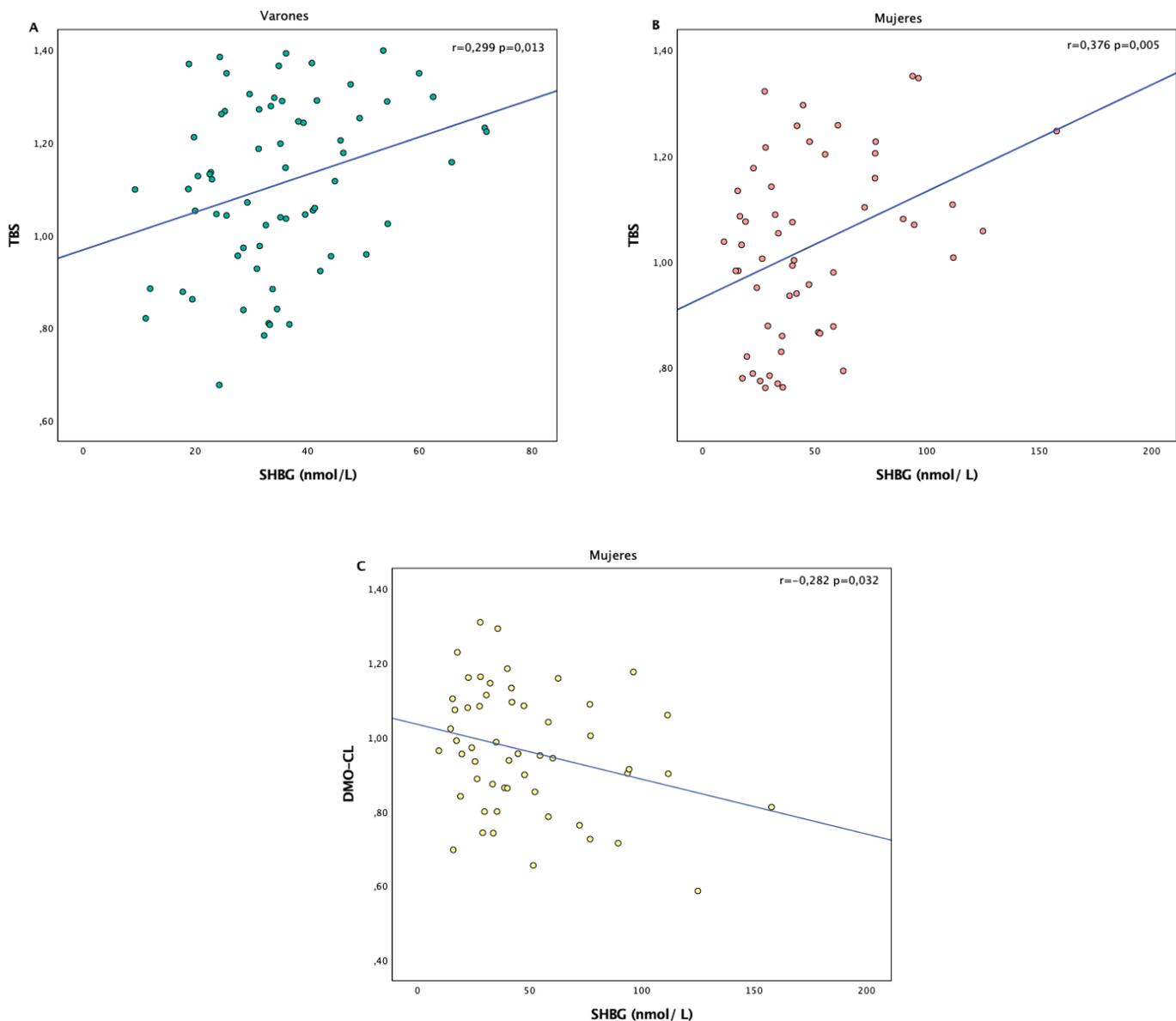


Figura 11. A) Correlación lineal entre el TBS y SHBG en hombres. B) Asociación lineal entre el TBS y SHBG en mujeres postmenopáusicas. C) Asociación lineal entre DMO-CL y SHBG en mujeres postmenopáusicas. TBS: trabecular bone score; DMO-CL: densidad mineral ósea en columna lumbar; SHBG: proteínas transportadora de hormonas sexuales. La correlación entre SHBG y los parámetros óseos se analizó mediante el test de Pearson. Nivel de significación $p<0,05$.

Al analizar la relación entre TBS y DMO con SHBG en hombres y mujeres postmenopáusicas con DM2, según los niveles de SHBG por encima y por debajo de la mediana se observaron valores de TBS significativamente más altos en pacientes con valores de SHBG por encima de la mediana tanto en hombres ($p = 0,022$) como en mujeres ($p = 0,004$) (Tabla 5). La DMO en CL, CF y CT fue menor en mujeres con niveles de SHBG por encima de la mediana, aunque la relación no fue estadísticamente significativa. En los hombres, se observó la misma tendencia excepto para la DMO-CL (Tabla 5).

Tabla 4. Comparación de los niveles de DMO y TBS en función de los valores de SHBG.

	SHBG por encima de la mediana	SHBG por debajo de la mediana	
Varones	Media ± DE	Media ± DE	<i>p</i>
DMO-CL	1,15 ± 0,23	1,09 ± 0,19	0,196
DMO-CF	0,82 ± 0,14	0,86 ± 0,16	0,435
DMO-CT	1,04 ± 0,17	1,11 ± 0,14	0,077
TBS	1,16 ± 0,17	1,06 ± 0,19	0,022*
Mujeres	Media ± DE	Media ± DE	<i>p</i>
DMO-CL	0,93 ± 0,16	0,99 ± 0,17	0,183
DMO-CF	0,75 ± 0,13	0,83 ± 0,19	0,100
DMO-CT	0,96 ± 0,19	1,03 ± 0,18	0,215
TBS	1,09 ± 0,16	0,96 ± 0,16	0,004*

DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; CT: cadera total; TBS: trabecular bone score; DE: desviación estándar. Los datos de las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar. Se determinaron los valores de *p* utilizando la prueba *t* de Student para variables continuas y la prueba de Mann–Whitney para variables no paramétricas. *Nivel de significación <0,05.

Como se muestra en la Figura 12A, los valores de SHBG mostraron un aumento progresivo según las categorías de DMO "masa ósea normal, osteopenia y osteoporosis". Los niveles más altos de SHBG correspondieron a las mujeres con osteoporosis. Además, la prevalencia de masa ósea baja (T-score < -1) en mujeres postmenopáusicas mostró una tendencia creciente con el aumento de los cuartiles de SHBG (Figura 12B). Sin embargo, no se encontró una tendencia clara en los valores de SHBG en términos de clasificación DXA ni en la proporción de masa ósea baja según los cuartiles de SHBG en hombres.

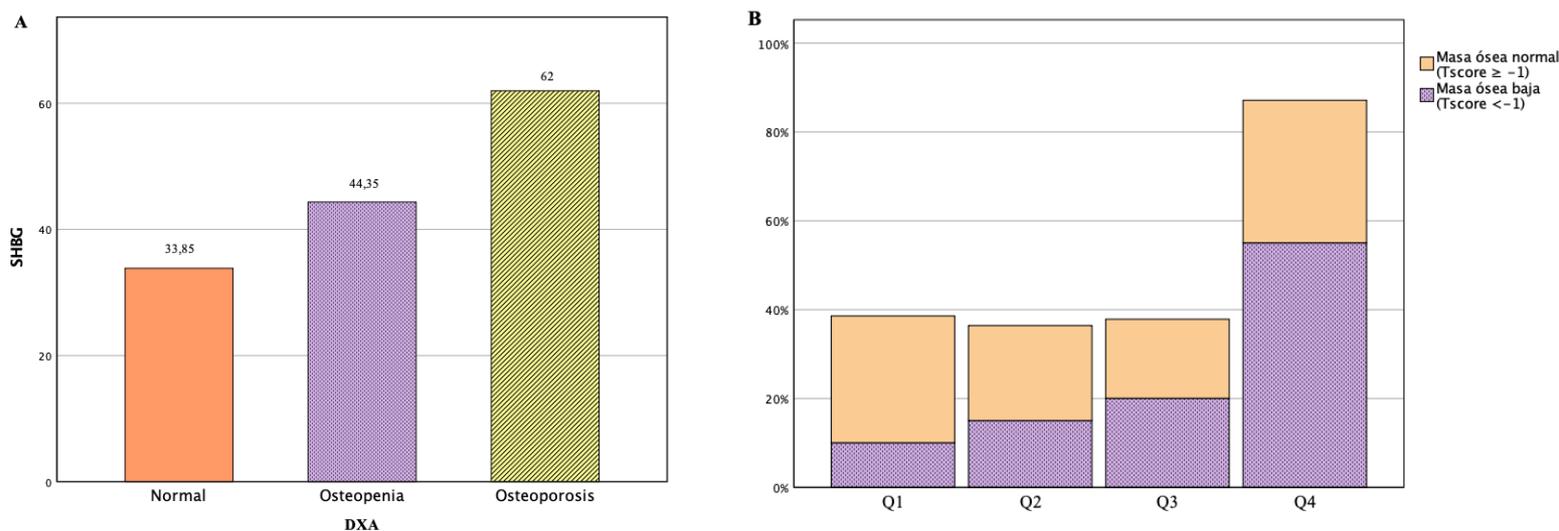


Figura 12. A) Valores medianos de SHBG según clasificación DXA en mujeres postmenopáusicas. B) Prevalencia de masa ósea baja (T-score < -1) según los cuartiles de SHBG en mujeres postmenopáusicas. Q1, primer cuartil, <25,52; Q2, segundo cuartil, 25,52-35,05; Q3, tercer cuartil, 35,06-47,71; Q4, cuarto cuartil >47,71.

3. Análisis de regresión lineal múltiple

Para determinar las variables que influyen en el TBS (variable dependiente) se realizó un análisis de regresión lineal múltiple ajustando por el efecto de las variables asociadas en el análisis bivariado además del sexo, edad, HbA1c por encima/debajo de 7% y la duración de la DM2. Nuestros resultados mostraron que RFM ($p = 0.012$) y HOMA2-IR ($p = 0.013$), afectan negativamente los valores de TBS mientras que SHBG ($p < 0.001$) y DMO-CL ($p = 0.008$) ejercen un efecto positivo en TBS.

Los resultados del modelo de análisis de regresión lineal múltiple se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Modelo de regresión lineal múltiple: Variables asociadas de forma independiente al TBS.

	<i>Coefficientes no estandarizados</i>		<i>Coefficientes tipificados</i>			
	B	Error typ.	Beta	t	95% IC	<i>p</i>
TBS						
SHBG	0,003	0,001	0,353	3,876	0,001 - 0,004	0,000
DMO-CL	0,269	0,100	0,251	2,698	0,071 - 0,467	0,008
HOMA2-IR	-0,024	0,010	-0,224	-2,538	-0,044 - -0,005	0,013
RFM	-0,007	0,003	-0,240	-2,555	-0,013 - -0,002	0,012

TBS: trabecular bone score; SHBG: proteína transportadora de hormonas sexuales; DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; HOMA2-IR: índice de resistencia a la insulina; RFM: índice de masa grasa relativa; IC: intervalo de confianza.

Modelo de análisis de regresión lineal múltiple. Las variables incluidas en el modelo original fueron: edad, sexo, HbA1c por encima/por debajo de 7 %, duración de la DM2, RFM, HOMA2-IR, SHBG y DMO-CL. Nivel de significación: <0,10.

4. Análisis de regresión logística

Se realizó un modelo de regresión logística para evaluar las variables relacionadas con la microarquitectura ósea degradada determinada por TBS (variable dependiente) en pacientes con DM2. Los pacientes con DM2 se clasificaron según la clasificación TBS en 2 grupos: microarquitectura ósea normal y parcialmente degradada frente a microarquitectura ósea degradada. Las variables independientes incluidas en el modelo fueron las que influyeron en los valores de TBS en el análisis de regresión lineal múltiple (DMO-CL, RFM, SHBG y HOMA2-IR) además de la glucosa en ayunas. Encontramos que RFM (OR = 1,146 [1,034-1,270], $p = 0,009$), SHBG (OR = 0,963 [0,939-0,988], $p = 0,004$), HOMA2-IR (OR = 1,351 [0,971-1,880], $p = 0,075$) y DMO-CL (OR = 0,037 [0,001-1,100], $p = 0,057$) fueron los principales estimadores independientes de la microarquitectura ósea degradada en la población con DM2.

Se realizó un análisis ROC para evaluar la utilidad de las variables que influyen en el TBS como estimadores del riesgo de fragilidad ósea relacionado con la microarquitectura ósea degradada. Se evaluaron diferentes modelos: una curva única para cada variable para conocer el valor predictivo de cada una de forma individual y una curva ROC múltiple que incluye todas las variables predictoras (RFM, SHBG, DMO-CL y HOMA2-IR) (Figura 13A). Además, se calculó el índice de Youden para determinar el punto de corte con la mayor sensibilidad y especificidad de cada curva ROC para predecir el riesgo de microarquitectura ósea degradada (Figura 13B).

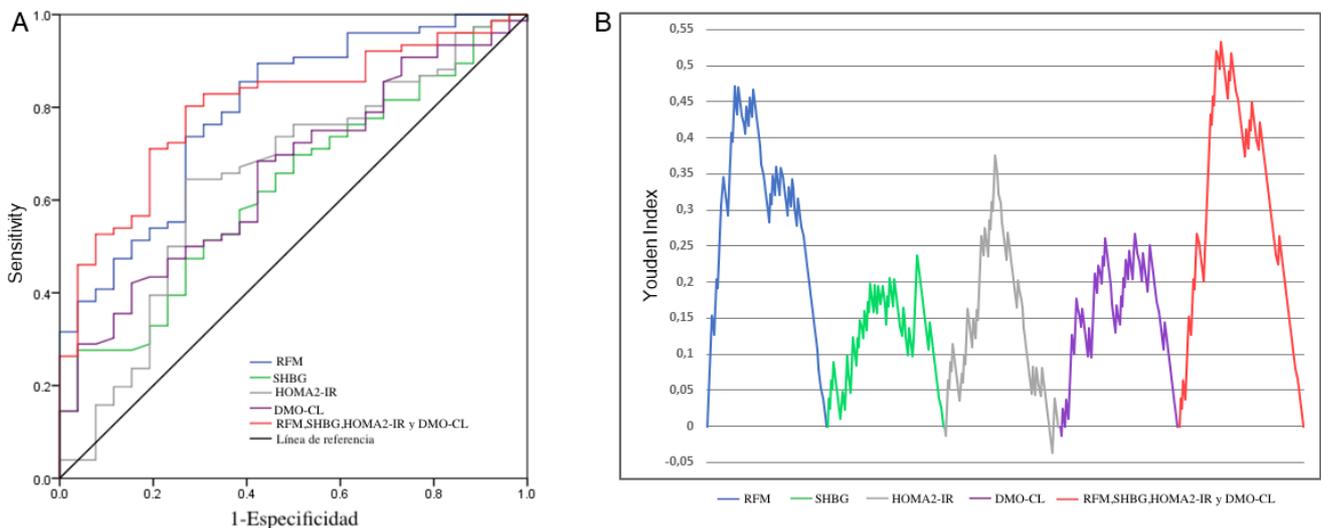


Figura 13. A) Curvas ROC que prueban la utilidad de los predictores de microarquitectura ósea degradada utilizando el modelo de regresión logística múltiple. AUC: área bajo la curva; IC: Intervalo de confianza; DMO-CL: densidad mineral ósea columna lumbar ; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; RFM: masa grasa relativa; HOMA2-IR: evaluación del modelo de homeostasis-resistencia a la insulina. Línea azul: RFM (AUC = 0,794, IC del 95 % = 0,695 - 0,892, $p < 0,001$); Línea verde: SHBG (AUC = 0,626, IC del 95 % = 0,507 - 0,744, $p = 0,057$); Línea gris: HOMA2-IR (AUC = 0,648, IC del 95 % = 0,522 - 0,775, $p = 0,024$); Línea morada: DMO-CL (AUC = 0,657, IC del 95 % = 0,543 - 0,772, $p = 0,017$); Línea roja: RFM, SHBG, HOMA2-IR y DMO-CL (AUC = 0,800, IC del 95 % = 0,709 - 0,892, $p < 0,001$);

B) Representación del índice de Youden de cada curva ROC visualizando el valor máximo de sensibilidad y especificidad de cada modelo. La amplitud de cada serie es equivalente al AUC de cada curva ROC. Puntos de corte: RFM: 0,472; SHBG: 0,238; HOMA2-IR: 0,376; DMO-LS: 0,267; Multi-ROC: 0,533.

5. Relación entre la fuerza muscular y la fragilidad ósea en pacientes con DM2: Análisis en una subpoblación del estudio

Se realizó un análisis de la relación entre la función muscular y la salud ósea en un subgrupo de 60 pacientes del estudio con DM2. Para ello se evaluó la fuerza de presión manual mediante un dinamómetro manual hidráulico jamar® (5030j1; Jackson, MI) y el nivel de movilidad y el riesgo de caídas mediante el test *Time Up and Go* (TUG).

5.1. Estudio descriptivo

La tabla 6 muestra las características clínicas de los sujetos según sexo. Los varones presentaron valores más bajos de RFM y mayores de fuerza de presión manual y de DMO en CL y TBS que las mujeres.

El 91,7% de las mujeres y el 77,8% de los varones presentaron baja fuerza muscular. La prevalencia de baja fuerza muscular se analizó por grupo de edad, cuartiles de IMC y PC (Figura 14). Cuando se evaluó la prevalencia de dinapenia por grupo de edad, observamos un incremento progresivo con la edad (Figura 14a). La prevalencia de baja fuerza de presión manual fue mayor en el primer y cuarto cuartil de IMC. La prevalencia de baja fuerza muscular por cuartiles de PC se muestra en la Figura 14c. El grupo del cuarto cuartil de PC fue el que mostró mayor prevalencia de baja fuerza de presión manual.

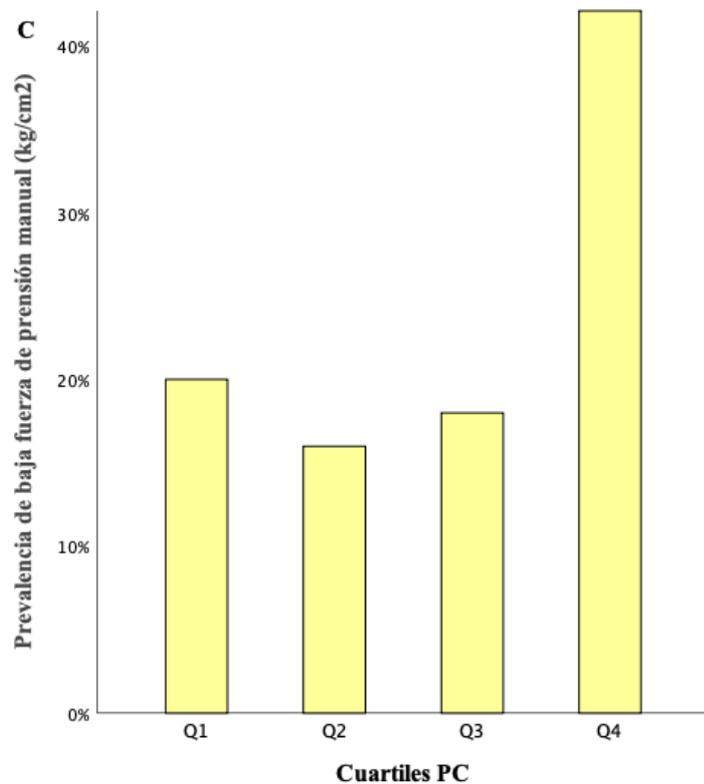
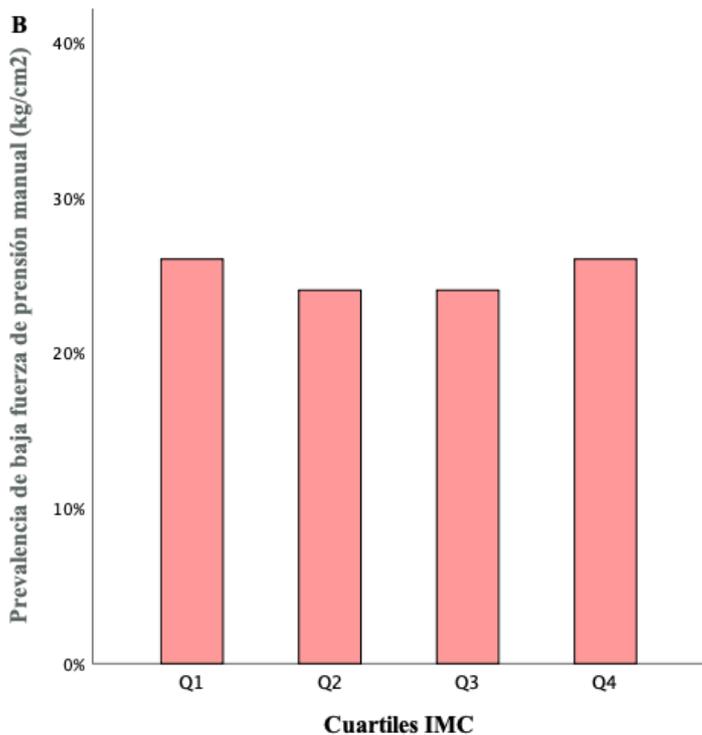
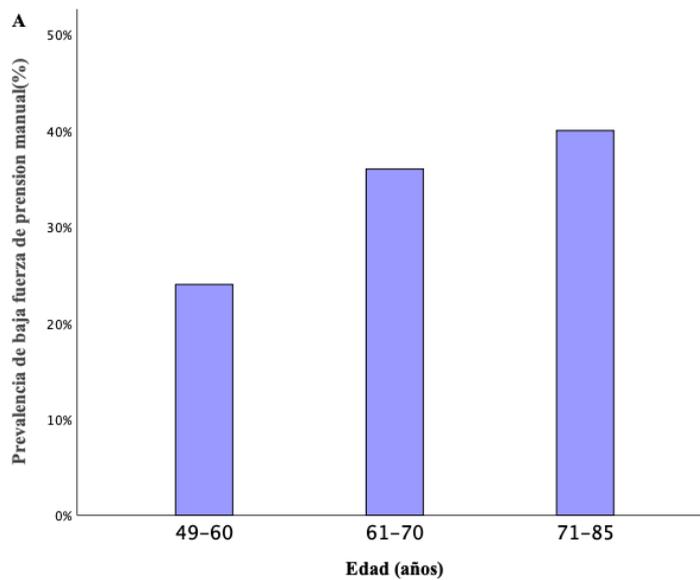


Figura 14. Prevalencia de baja fuerza de prensión manual: A) Evaluación de baja fuerza de prensión manual por edad; B) Evaluación de baja fuerza de prensión manual por cuartiles de IMC; C) Evaluación de baja fuerza de prensión manual por cuartiles de PC. IMC: índice de masa corporal; Q1, primer cuartil, <27,9 kg/m²; Q2, segundo cuartil, 27,9-30,7 kg/m²; Q3, tercer cuartil, 30,8-33,9 kg/m²; Q4, cuarto cuartil >33,9 kg/m². PC: Perímetro de cintura; Q1, primer cuartil, < 96 cm; Q2, segundo cuartil, 96-104 cm; Q3, tercer cuartil, 104,1-111,5 cm; Q4, cuarto cuartil >111,5 cm.

Tabla 6. Características clínicas según sexo.

	Total (n=60)	Varón (n=36)	Mujer (n=24)	p-valor
Edad (años)	66,3±8,1	66,2±7,6	66,6±8,9	0,857
Peso (Kg)	83,9±13,1	86,4±10,7	80,2±15,5	0,072
Talla (cm)	165,1±8,2	169,5±6,3	158,4±6,0	<0,001*
IMC (kg/m2)	30,8±4,6	30,1±3,9	31,9±5,4	0,152
PC (cm)	103±11	104±9	102±13	0,635
RFM (%)	69,3±6,1	63,7±0,0	75,7±0,0	<0,001*
Fumador (%)	56,7	75,0	29,2	<0,001*
Alcohol (%)	23,3	33,3	8,3	0,025*
Sedentarismo (%)	11,8	13,9	4,5	0,163
HTA (%)	83,3	86,1	79,2	0,480
Dislipemia (%)	88,3	88,9	87,5	0,870
Sobrepeso/Obesidad (%)	86,7	88,9	83,4	0,535
Enfermedad Cardiovascular (%)	45,0	63,9	16,7	<0,001*
Complicaciones Microvasculares (%)	33,3	41,7	20,8	0,094
Caidas (%)	30,0	25,0	37,5	0,301
Fracturas (%)	13,3	11,1	16,7	0,535
Glucosa basal(mg/dL)	147,9 ± 52,3	144,1±51,0	153,8±54,7	0,486
HbA1c(%)	7,7± 1,1	7,6±1,2	7,8±0,9	0,612
Tiempo evolución DM2 (años)	14,9±8,7	16,8±9,2	12,1±7,1	0,031*
Colesterol total (mg/dL)	162,6±44,1	150,3±39,1	181,1±45,4	0,007*

HDLc (mg/dL)	45,3±12,2	42,1±10,4	50,2±13,3	0,054
LDLc (mg/dL)	87,8±36,8	80,4±32,7	99,1±40,5	0,01*
Triglicéridos (mg/dL)	155,0±74,5	146,6±71,8	167,6±78,3	0,289
Fuerza de la mano (Kg)	17,3±8,1	22,5±5,6	9,5±3,8	<0,001*
TUG (s)	11,7±4,4	10,4±2,7	13,7±5,4	0,01*
DMO-CL (gr/cm ²)	1,1±0,2	1,1±0,2	0,9±0,2	0,032*
DMO-CF (gr/cm ²)	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,2	0,157
DMO-CT (gr/cm ²)	1,0±0,2	1,1±0,2	0,9±0,2	0,082
TBS	1,0±0,2	1,1±0,2	0,9±0,2	0,012*

RFM: Índice de masa grasa relativa; IMC: índice de masa corporal; PC: Perímetro de cintura; HbA1c: hemoglobina glucosilada ; HOMA2-IR: índice de resistencia a la insulina; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad ; TUG:Test time up and go;TBS: Trabecular bone score; DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; CT: cadera total; DS: desviación estándar.Las variables continuas se expresan como media ± DE.Las variables categóricas se expresan como porcentajes .Se determinaron los valores de p utilizando la prueba t de Student para variables continuas y la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas.*Nivel de significación <0,05

Según los resultados obtenidos en el Test TUG, el 25% de varones y 41,7 % de mujeres presentaron un riesgo elevado de caídas. Los pacientes con riesgo de caídas elevado mostraron valores de fuerza de la mano significativamente menores que los que tenían bajo riesgo de caídas (13,8±7,4 vs 18,7±8,1; p=0,027).

Los sujetos con TBS normal (5%) y parcialmente degradado (13,3%) presentaron mayor fuerza de prensión manual que los sujetos con TBS degradado (81,7%) (21,4±6,1 vs 16,4±8,2; p=0,031). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la fuerza de prensión manual entre los sujetos con osteopenia/osteoporosis frente a los sujetos con DMO normal.

La evolución media de la DM2 fue de 14,9 ± 8,7 años con un inadecuado control glucémico en el 73,3% de los pacientes. Los pacientes con elevado riesgo de caídas presentaron mayor tiempo de

evolución de la DM2 que los que presentaron bajo riesgo de caídas ($18,1 \pm 8,9$ vs $13,1 \pm 8,1$ $p=0,037$). Los pacientes con un adecuado control metabólico ($HbA1c < 7\%$) mostraron mayor fuerza de presión manual, aunque no se observaron diferencias significativas con respecto al grupo con peor control metabólico.

5.2. Estudio de correlación lineal

El análisis de correlación simple mostró una asociación positiva significativa de la fuerza de presión manual con TBS ($r = 0,326$; $p < 0,05$), que se mantuvo tras ajustar por edad y PC ($r = 0,352$; $p = 0,022$). No observamos correlación significativa entre la fuerza de presión manual con DMO-CL.

Aunque no se observó correlación significativa entre IMC, PC y RFM con la fuerza de presión manual, se observó una disminución progresiva significativa de la fuerza de presión manual con el aumento de los cuartiles de RFM ($p < 0,001$) (Figura 15).

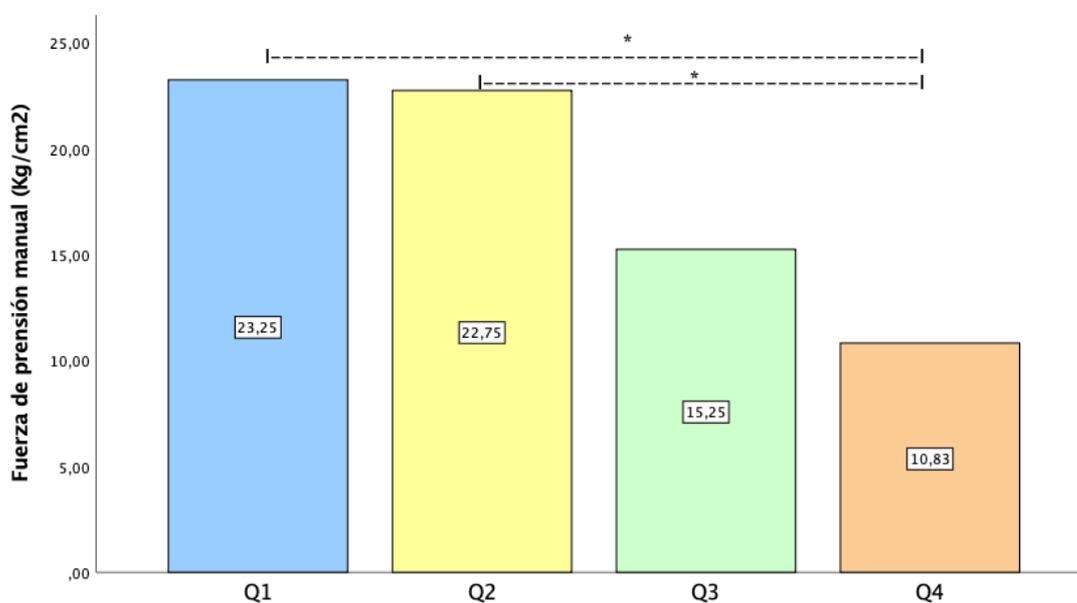


Figura 15. Relación entre fuerza de presión manual y cuartiles de RFM. La fuerza de presión manual (kg / cm²) se midió con un dinamómetro manual hidráulico jamar® RFM: Índice de masa grasa relativa. Q1, primer cuartil, <63,6; Q2, segundo cuartil, 63,6-63,7; Q3, tercer cuartil, 63,8-75,7; Q4, cuarto cuartil >75,7. *Nivel de significación <0.01.

Dada la relación significativa entre la calidad ósea medida por TBS y la fuerza de presión manual, se realizó un análisis de subgrupos de fuerza de presión manual. Los sujetos con baja fuerza de presión manual mostraron valores significativamente menores de TBS que los que tenían mayor fuerza de la mano ($0,99 \pm 0,17$ vs $1,12 \pm 0,15$; $p=0,03$). Aunque no hubo correlación significativa entre el Test TUG y TBS, también se observaron valores más bajos de TBS en los sujetos que tenían riesgo de caídas elevado frente a los de bajo riesgo de caídas ($0,94 \pm 0,13$ vs $1,04 \pm 0,19$; $p=0,02$) (Figura 16). No hubo diferencias significativas en los valores de DMO en ambos grupos.

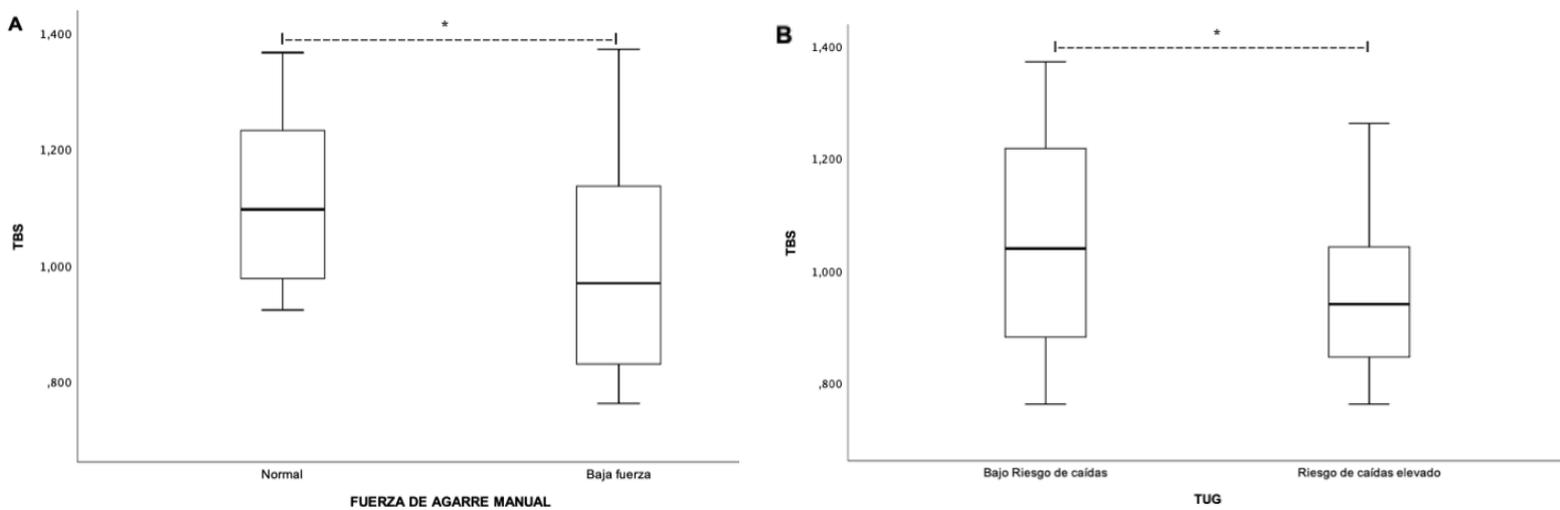


Figura 16. Relación entre la fuerza de presión manual y el riesgo de caídas con el TBS.

La fuerza de presión manual (kg / cm²) se midió con un dinamómetro manual hidráulico jamar®. Valores de fuerza de presión manual <27 kg (hombres) y <16 kg (mujeres) se definieron como baja fuerza muscular. El riesgo de caídas se evaluó mediante el Test Time up and Go. Una puntuación inferior a 12 segundos se definió como bajo riesgo de caída y superior o igual a 12 segundos, riesgo de caída elevado. TUG: Test Time up and go; TBS: Trabecular bone score. Se determinaron los valores de p utilizando la prueba t de Student. *Nivel de significación <0,05.

Como se muestra en la Figura 17a, los valores medios de fuerza de presión manual mostraron una disminución progresiva según las categorías de TBS. Además, el porcentaje de pacientes que presentaban TBS degradado ($TBS \leq 1,23$) mostró una tendencia decreciente con el aumento de los cuartiles de fuerza de presión manual (Figura 17b)

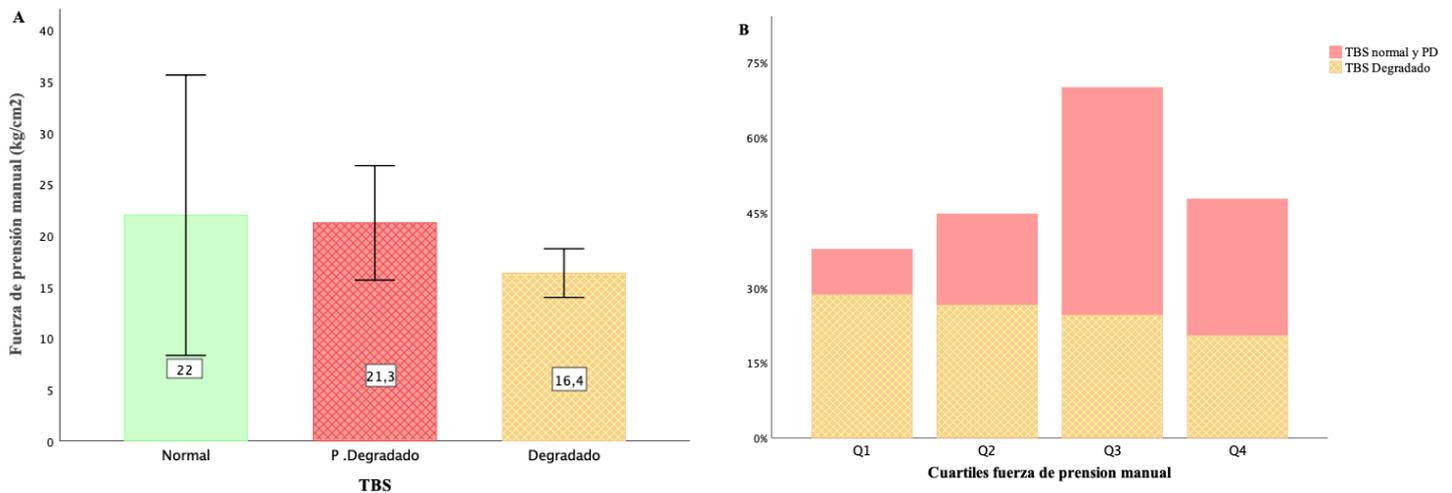


Figura 17. A) Valores medios de fuerza de presión manual según las categorías de TBS. B) Prevalencia de microarquitectura ósea degradada (TBS ≤ 1,23) según los cuartiles de fuerza de presión manual. La fuerza de presión manual (kg / cm²) se midió con un dinamómetro manual hidráulico jamar® .TBS: Trabecular bone score. PD: parcialmente degradado.La clasificación de la microarquitectura ósea se basó en los siguientes rangos de TBS: TBS ≥ 1,31 correspondió a microarquitectura normal, TBS entre 1,23 y 1,31 se definió como microarquitectura parcialmente degradada y TBS ≤ 1,23 como microarquitectura degradada.Q1, primer cuartil, <9,5 kg / cm²; Q2, segundo cuartil, 9,5-19,7 kg / cm²; Q3, tercer cuartil, 19,8–23,5 kg / cm²;Q4, cuarto cuartil >23,5 kg / cm².

5.3 Análisis de regresión lineal múltiple

Para determinar las variables que influyen en el TBS (variable dependiente) se realizó un análisis de regresión lineal múltiple ajustando por el efecto de la edad, PC, fuerza de presión manual, HbA1c y DMO en CL. Nuestros resultados mostraron que PC (B = -0,485, [-0,013 - / - 0.003], $p = 0,001$) afectan negativamente los valores de TBS mientras que la fuerza de presión manual (B = 0,302, [0,001 - 0,013], $p = 0,031$) ejercen un efecto positivo sobre TBS.

DISCUSIÓN

1. Discusión general

La fragilidad ósea se considera una complicación característica de la DM2. Varios estudios han demostrado que la DM2 constituye un factor de riesgo independiente de fracturas osteoporóticas, presentando una asociación particularmente fuerte con las fracturas de cadera (130-132). Aunque la masa ósea baja es el principal factor que se ha relacionado con un aumento en el riesgo de fracturas en la población general, en las personas con DM2 se observa un aumento en la incidencia de fracturas a pesar de una DMO normal o aumentada (8) y un IMC mayor, que son factores que son considerados protectores contra las fracturas en personas sin diabetes. La evidencia de que el riesgo de fractura aumenta en la DM2, paradójicamente, a pesar de una DMO normal o aumentada (8), ha llevado a la hipótesis de que existen alteraciones en las propiedades esqueléticas asociadas a la diabetes que no se identifican mediante las técnicas diagnósticas convencionales, que subestiman significativamente el riesgo de fractura en pacientes con DM2; por lo que se deben tener en cuenta parámetros adicionales de salud ósea.

TBS es un método no invasivo que permite estimar la microarquitectura ósea trabecular a partir de las imágenes DXA de la columna lumbar y proporciona una estimación global de la calidad ósea (5). Aunque las propiedades esqueléticas que afectan a TBS en la DM son inciertas, TBS puede identificar una calidad ósea deficiente que no es capturada por DXA (7, 111, 133). Un valor bajo de TBS se asocia con mayor riesgo de fractura y la utilidad de TBS para la evaluación del riesgo de fractura osteoporótica se ha demostrado tanto en población general (6) como en pacientes con DM2 (7), de manera independiente y complementaria a la DMO. Leslie et al (7) observaron un menor valor de TBS en las pacientes diabéticas en comparación con los controles a pesar una DMO en la columna lumbar y en la cadera más altas. En la cohorte de Ansung (111), el TBS de la columna lumbar fue más bajo en hombres y mujeres con DM2 frente a los controles, mientras que la DMO de la columna lumbar fue mayor. En concordancia, nuestros hallazgos confirman que los pacientes con DM2 presentan valores de TBS más bajos y valores de DMO-CL más altos en comparación con los controles no diabéticos.

El mayor riesgo de fracturas por fragilidad en estos pacientes podría estar relacionado con un deterioro de la microarquitectura trabecular, como lo demuestran los valores de TBS disminuidos en comparación con sujetos sanos (1, 7, 133). Sin embargo, los valores determinantes de TBS en los pacientes con DM2 no están bien establecidos. La hiperglucemia mantenida, la obesidad y la producción de citoquinas inflamatorias podrían jugar un papel fundamental en la patogenia de la fragilidad ósea en la DM2 (9). Sin embargo, se necesitan más estudios para esclarecer los complejos mecanismos implicados en la enfermedad ósea diabética en esta población. En este contexto, el objetivo de este estudio fue identificar parámetros clínicos, bioquímicos y de composición corporal que puedan influir en los valores de TBS en pacientes con DM2. Así, los resultados de esta Tesis Doctoral muestran que los principales determinantes de TBS en pacientes con DM2 son HOMA2-IR, RFM, SHBG y DMO-CL, actuando RFM como la variable primaria con mayor valor predictivo para el riesgo de microarquitectura ósea degradada.

El hiperinsulinismo de los pacientes con DM2 puede ser un factor relevante en la enfermedad ósea diabética, aunque los efectos de la resistencia a la insulina en el metabolismo óseo no están claros. Se postula que uno de los determinantes principales de la fragilidad ósea en la DM2 es una disfunción de las células óseas y una disminución del recambio óseo. Este efecto puede estar mediado en parte por la resistencia a la insulina. Los osteoblastos y osteoclastos expresan receptores de insulina en su superficie y la insulina influye en la diferenciación de osteoblastos (134) favoreciendo la formación ósea. Por otra parte, la insulina puede inhibir la actividad de los osteoclastos (135) y la resistencia a la insulina en los osteoblastos conduce a una disminución del recambio óseo (136). Estudios previos muestran resultados contradictorios sobre la correlación de la resistencia a la insulina y la masa ósea. Napoli et al. observaron una asociación positiva entre DMO y HOMA-IR, pero no observaron un mayor riesgo de fractura tras ajustar por IMC y DMO (137). Por otra parte, en un estudio realizado en varones coreanos, la resistencia a la insulina y el nivel de insulina en plasma en ayunas se asoció negativamente con la masa ósea. El nivel de insulina en ayunas se asoció inversamente con la DMO, y esta relación se hizo más significativa a medida que aumentaba el grado de resistencia a la insulina (138). Sin embargo, en un estudio realizado en mujeres afroamericanas con DM2 no se observó relación entre DMO y la

resistencia a la insulina, aunque las mujeres con DM2 y con un nivel de glucosa en ayunas más elevado tenían menor vDMO cortical en el radio distal que los controles (139).

Nuestros resultados muestran una asociación inversa entre HOMA2-IR y TBS, actuando como factor predictivo independientemente del sexo, la edad y el RFM. Sin embargo, no se observa asociación entre HOMA2-IR con la DMO medida por DXA. Según nuestros hallazgos y los de otros estudios, la insulina podría ser un factor clave en la regulación de la microarquitectura trabecular (1, 2, 53, 116). Iki et al. observaron una relación negativa entre HOMA-IR y TBS en varones mayores de 65 años (114). Además, Schorr et al. mostraron una asociación negativa entre el tejido adiposo visceral medido por DXA, que es un parámetro que refleja la insulinresistencia, y el TBS (140). Así mismo, algunos estudios han mostrado que la resistencia a la insulina afecta negativamente la calidad ósea y no a la cantidad (141).

El control glucémico deficiente está estrechamente relacionado con el riesgo de fracturas en la DM2 como han demostrado varios estudios (49, 50, 142). Aunque la glucosa es una fuente de energía esencial para los osteoblastos, las concentraciones excesivas de glucosa inhiben la osteogénesis (24). Por otra parte, la generación de AGEs resultantes de la exposición crónica a la hiperglucemia es otro de los mecanismos clave en la fisiopatología de la fragilidad ósea en la DM2 (143). La glicosilación no enzimática de colágeno conduce a la formación de enlaces de colágeno-AGEs, que altera la integridad estructural de la matriz de colágeno y afecta negativamente las propiedades biomecánicas del hueso cortical y trabecular (19), lo que conlleva al desarrollo de huesos más frágiles que son propensos a la fractura.

En contraste con los resultados reportados por otros estudios en los que se describe una asociación significativa entre los índices glucémicos (Glucosa en ayunas y HbA1c) con menores valores de TBS (111, 114), nuestros resultados no muestran una asociación entre TBS y los niveles de glucosa en ayunas ni HbA1c. Sin embargo, si se observan valores más bajos de TBS cercanos a la significación ($p = 0,06$) en pacientes con DM2 no controlados (HbA1c > 7 %) en comparación con aquellos sujetos bien controlados.

En concordancia, varios estudios han mostrado una asociación positiva entre valores de TBS y el control metabólico determinado por los niveles de HbA1c (133, 144). El hecho de que la mayoría de los pacientes con DM2 en nuestro estudio tuvieran un inadecuado control glucémico (HbA1c media $7,8 \pm 1,4$ %) y una larga evolución de la DM2 ($14,7 \pm 9,2$ años) podría explicar la ausencia de diferencia significativa en nuestros resultados.

La relación entre obesidad y fragilidad ósea es controvertida. De manera similar a la DM2, la obesidad también se asocia con un mayor riesgo de fracturas a pesar de una DMO normal o más alta (145, 146). La mayor carga mecánica sobre el hueso en los individuos con obesidad (147), junto con la hiperestrogenemia debida a la elevada actividad de la aromataasa en el tejido adiposo (148), se postulan como responsables de la elevada DMO en esta población. Sin embargo, este incremento en la DMO no protege contra el riesgo de fracturas. Hay que distinguir dos factores principales que hacen que el sujeto obeso sea más susceptible a las fracturas: el primero es el aumento de la fragilidad ósea provocada por la adiposidad, y el segundo es el mayor riesgo de caídas (149). Entre los mecanismos fisiopatológicos que relacionan la obesidad con un mayor riesgo de fracturas (Figura 18) se encuentra el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias, que favorece un estado proinflamatorio crónico, aumentando el riesgo de osteoporosis y fracturas al alterar los mecanismos de formación y resorción ósea, el desbalance en la producción de esteroides sexuales y de la SHBG, y la menor concentración de 25-OH vitamina D y en consecuencia el hiperparatiroidismo secundario (150).

Existe una gran controversia en cuanto al efecto del peso sobre el riesgo de fractura. La obesidad, definida por el IMC, se asocia con un mayor riesgo de fractura en ciertas localizaciones, pero parece tener un efecto protector sobre la pérdida de masa ósea y sobre las fracturas vertebrales y de fémur proximal (147). Sin embargo, la adiposidad basada en el PC y el porcentaje de grasa corporal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis (151, 152).



Figura 18. Mecanismos fisiopatológicos que relacionan la obesidad con la salud ósea.
Adaptado de (Piñar-Gutierrez et al.2022)

Nuestros resultados muestran una asociación inversa entre el IMC y el PC con los valores de TBS. Estudios previos evaluaron la influencia del IMC en el TBS y observaron resultados similares. El estudio de Leslie et al. mostró una correlación negativa entre el TBS y el IMC en mujeres postmenopáusicas que se mantuvo después de excluir a los sujetos obesos (153). De manera similar, las mujeres diabéticas mostraron un TBS significativamente más bajo en comparación con las mujeres no diabéticas, al estratificar los resultados por obesidad (7).

Aunque el IMC es la medida antropométrica más utilizada en la práctica clínica, este parámetro tiene limitaciones para estimar el porcentaje de grasa corporal. Zhu et al. observaron que el IMC, como medida indirecta de la masa grasa, parecía ser un predictor más débil de la DMO en comparación con el peso corporal, particularmente en individuos con un IMC más alto y en hombres en comparación con mujeres (154). Aunque existen métodos más precisos para obtener estimaciones del porcentaje de grasa corporal total, no suelen estar disponible en la práctica clínica.

RFM es una ecuación lineal antropométrica simple más precisa que el IMC para estimar el porcentaje de grasa corporal total y es más fácil de aplicar en los entornos clínicos (118). Nuestro estudio muestra una asociación inversa entre TBS y RFM en pacientes con DM2 independientemente del sexo, la edad, el HOMA2-IR y la DMO-CL.

El modelo de curva ROC que incluye todas las variables que influyen en los valores de TBS (DMO-CL, RFM, HOMA2-IR y SHBG) es el que presenta mejor AUC para estimar el riesgo de presentar microarquitectura ósea degradada. La curva que incluye solo RFM presenta un AUC muy similar, indicando que RFM es la variable que más peso aporta al modelo predictivo. Según nuestros resultados, un aumento del 1% en RFM supondría un 14,6% más de riesgo de presentar microarquitectura ósea degradada en pacientes con DM2. Sin embargo, el modelo que incluye todas las variables es el más equitativo en términos de sensibilidad y especificidad. Nuestros resultados muestran además una relación positiva entre RFM y DMO-CL en mujeres y una relación negativa en hombres, aunque sin significación estadística. Pocos estudios han relacionado el TBS con la masa grasa corporal en la DM2. Hasta el momento, este estudio es el primero en evaluar la influencia de la adiposidad definida por RFM en los valores de TBS.

La asociación entre el tejido adiposo y la masa ósea es muy compleja, ya que participan múltiples factores hormonales. Varios estudios han indicado que los diferentes depósitos de grasa pueden tener distintas relaciones con el hueso (66, 155, 156). Así, la grasa visceral es un factor metabólico que aumenta la resistencia a la insulina y produce citoquinas inflamatorias que favorecen la diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea. Por el contrario, el tejido adiposo subcutáneo secreta múltiples hormonas como la leptina y la adiponectina que se han relacionado con el metabolismo óseo. La obesidad se asocia tradicionalmente con niveles elevados de leptina y niveles reducidos de adiponectina. La hiperleptinemia observada en los sujetos obesos tiene un doble efecto en el hueso, aunque parece que predomina el efecto negativo. La leptina tiene receptores en los osteoblastos y parece estimular directamente la diferenciación de los osteoblastos e inhibir la diferenciación de los osteoclastos (157). Sin embargo, también activa el sistema nervioso simpático a nivel hipotalámico, lo que inhibiría la formación ósea (158). Actualmente, la relación entre los niveles de leptina y la DMO en humanos

muestra resultados contradictorios y no está claro si los niveles de leptina finalmente tienen un papel beneficioso, perjudicial o neutro en el tejido óseo o si su efecto es solo un reflejo del porcentaje de masa grasa total (157).

En cuanto a la adiponectina, parece estimular el receptor RANKL e inhibir la producción de osteoprotegerina en los osteoblastos, aumentando la osteoclastogénesis (159). Las personas con obesidad tienen niveles de adiponectina disminuidos en comparación con las personas con peso normal. Especialmente en aquellas con DM2, resistencia a la insulina y obesidad central se postula que este podría ser uno de los mecanismos que podría explicar el papel de la obesidad como factor protector para la osteoporosis y las fracturas (39).

Otro mecanismo por el cual el exceso de peso podría aumentar la DMO sería a través de la producción de esteroides sexuales por parte de los adipocitos, con efectos antirresortivos y anabólicos. Las mujeres postmenopáusicas con obesidad y mayor aromatización de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo subcutáneo tendrían, por lo tanto, niveles más altos de estrógenos circulantes con un efecto positivo sobre la masa ósea y la mineralización (160). Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta aromatización sólo se produce en el tejido adiposo subcutáneo, por lo que en la obesidad con un mayor contenido de tejido adiposo visceral, como ocurre especialmente en sujetos mayores debido a la redistribución del tejido graso, este efecto beneficioso no es tan llamativo.

De acuerdo con nuestros resultados, el estudio de Luna et al. (156) mostró que los valores de TBS mostraban una asociación más fuerte con la masa grasa visceral que los valores de DMO en pacientes con DM2, por lo que RFM parece ser un buen predictor de la microarquitectura ósea. En cuanto a la discrepancia que observamos en la relación entre RFM con TBS y DMO-CL, esta podría deberse a un efecto diferencial de la masa grasa en el hueso cortical o trabecular en pacientes con DM2 relacionado con la distribución de grasa dependiente del sexo.

Por otra parte, hasta la fecha no se ha explorado en profundidad la influencia de SHBG sobre la calidad ósea. Los efectos de SHBG en la fragilidad ósea diabética son complejos y no se conocen por completo. La SHBG es una proteína transportadora que se une al estradiol (E2) y a la testosterona (T) circulantes y desempeña un papel en el metabolismo óseo al regular la biodisponibilidad de andrógenos y

estrógenos (161) . Varios estudios han mostrado una asociación inversa entre niveles circulantes de SHBG y DMO independientemente de los niveles de E2 y T, relacionándose niveles incrementados de SHBG con un aumento del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas con DM2 (162). Sin embargo, nuestros resultados muestran una asociación positiva entre los niveles séricos de SHBG y TBS tanto en hombres como en mujeres. Así, los pacientes con valores de SHBG por encima de la mediana muestran valores significativamente más altos de TBS. Aunque también observamos una tendencia creciente en los valores de SHBG con valores más bajos de DMO en mujeres postmenopáusicas de acuerdo con los resultados anteriores (162) , esta relación no fue estadísticamente significativa.

Es difícil encontrar una explicación simple para la asociación positiva entre SHBG y TBS en pacientes con DM2. La interacción entre SHBG y sus receptores en las células diana indica que el papel fisiológico de SHBG es más complejo que el simple transporte de hormonas sexuales y que puede actuar como una hormona (163). Un estudio previo en hombres jóvenes demostró que los niveles más altos de SHBG se asociaron de forma independiente con un mayor tamaño de hueso cortical y, por lo tanto, índices más favorables de resistencia ósea (164). Sin embargo, aún no se ha demostrado la presencia de receptores de SHBG en el hueso. Otra posible explicación de nuestros resultados sería la influencia de factores de confusión no identificados relacionados con la distribución de la grasa o la resistencia a la insulina (165). Aunque algunos estudios epidemiológicos han observado una asociación entre SHBG y la resistencia a la insulina (165), la naturaleza causal de esta asociación es controvertida, ya que podría estar sesgada o influenciada por otros trastornos asociados a la resistencia a la insulina. De hecho, nuestros resultados muestran una asociación entre SHBG y TBS independiente de HOMA2-IR. Según nuestros resultados, sugerimos que existe una influencia directa de SHBG en los parámetros óseos no mediada por la resistencia a la insulina. Aunque HOMA2-IR parece ejercer un efecto sobre la microarquitectura ósea según lo determinado por TBS, este efecto sería independiente del efecto ejercido por SHBG. Pese a que el mecanismo biológico de cómo la SHBG está involucrada en el hueso diabético y las fracturas sigue sin estar claro, nuestros hallazgos sugieren que la SHBG podría desempeñar un papel en la modulación de la microarquitectura ósea en pacientes con DM2 y unos niveles bajos de SHBG podrían ser un factor de riesgo independiente de TBS degradado. En cualquier

caso, son necesarios más estudios para esclarecer el verdadero papel de la SHBG en el metabolismo óseo en las diferentes poblaciones.

El último objetivo de esta Tesis Doctoral se ha centrado en la evaluación de la relación entre la fuerza de prensión manual y la fragilidad ósea en un subgrupo de 60 pacientes de nuestra población de estudio. Observamos una relación positiva entre la fuerza de prensión manual y los valores de TBS. Los sujetos con menor fuerza de prensión manual muestran valores más bajos de TBS observándose una tendencia decreciente de la prevalencia de TBS degradado ($TBS \leq 1,23$) con el aumento de los cuartiles de fuerza de prensión manual. En concordancia, nuestros resultados muestran una asociación positiva entre TBS y fuerza de prensión manual independiente del efecto de la edad, PC, HbA1c y DMO-CL, sin observarse ninguna asociación entre la fuerza de prensión manual y la DMO.

Aunque la asociación entre sarcopenia, riesgo de caídas y riesgo de fracturas se ha estudiado en la población general, existen pocos estudios que hayan examinado el impacto clínico de la sarcopenia y la fragilidad ósea en pacientes con DM2, y la mayoría de estudios que han evaluado la relación entre la sarcopenia y la calidad ósea, han utilizado datos derivados de técnicas complejas como la QCT, presentando una limitación en la práctica clínica habitual por su baja disponibilidad (166, 167). Hasta la fecha, nuestro estudio es el primero en evaluar la relación entre la fuerza de prensión manual y el TBS en pacientes con DM2. Nuestros resultados están en concordancia con el estudio realizado por el grupo de Hanmei et al., que mostró una correlación positiva entre los valores de TBS con la fuerza de prensión de la mano en las mujeres (168). De forma similar, el estudio STRAMBO mostró que el tamaño del hueso y no la DMO, parecía correlacionarse principalmente con la masa muscular, mientras que la microarquitectura ósea se correlacionaba principalmente con la fuerza muscular (166). Nuestros resultados confirman datos previos y sugieren que la fuerza muscular tiene mayor influencia sobre la calidad ósea que sobre la DMO por lo que podría reflejar el deterioro de la microarquitectura ósea de forma más fiable que del estado óseo medido por DMO. Por tanto, la baja fuerza muscular podría ser un buen predictor de la fragilidad ósea medida por TBS en los pacientes con DM2.

La pérdida de masa y fuerza muscular, denominada sarcopenia y dinapenia respectivamente, se ha reconocido recientemente como una complicación asociada a la DM (169). Mori et al. observaron que la tasa de prevalencia de dinapenia fue mayor que la sarcopenia en pacientes con DM2 (170). La prevalencia de sarcopenia en la DM2 varía entre el 5% y el 50% en los diferentes estudios realizados hasta la fecha (171). En un metaanálisis publicado recientemente se observó menor fuerza muscular en pacientes con DM2 en comparación con pacientes no diabéticos, a pesar de no haber diferencia en la masa muscular (172). En concordancia, nuestro estudio ha mostrado una prevalencia de baja fuerza muscular del 83,3% en pacientes con DM2.

Al analizar la prevalencia de dinapenia por grupo de edad, observamos un incremento progresivo con la edad. El envejecimiento representa un factor de riesgo de baja fuerza muscular tanto en la DM2, así como en la población general. No obstante, sería interesante conocer si la DM2 acentúa la disminución de la masa y fuerza muscular relacionada con la edad. Al respecto, Tamura et al. no mostraron diferencias significativas en el riesgo de sarcopenia según las categorías de edad entre los individuos con y sin DM2 (173). Mientras que otros estudios si han observado una mayor prevalencia de sarcopenia en los individuos con DM2 en comparación con controles sanos de la misma edad (174, 175).

La etiología del efecto de la DM2 en el sistema músculoesquelético es multifactorial y no del todo bien conocida (176). Según nuestros resultados sobre el análisis de composición corporal, la prevalencia de baja fuerza muscular es mayor en el primer y cuarto cuartil de IMC. Sin embargo, la evaluación de la masa grasa relativa, muestra una disminución progresiva significativa de la fuerza de prensión manual con el aumento de los cuartiles de RFM. Este hallazgo sugiere que los pacientes diabéticos con un alto porcentaje de grasa corporal y un IMC bajo o demasiado alto tienen un mayor riesgo de desarrollar dinapenia.

Por otra parte, algunos estudios han reportado una mayor prevalencia de sarcopenia asociada a una mayor duración de la diabetes (177); Sin embargo, otros estudios no han encontrado relación entre la prevalencia de sarcopenia y el tiempo de evolución de la DM2 (172). En nuestro estudio no observamos diferencias significativas en el tiempo de evolución de la enfermedad entre los sujetos con fuerza muscular normal o disminuida.

Respecto al control glucémico, nuestros resultados muestran que los pacientes con adecuado control metabólico (HbA1c <7%) presentan mayor fuerza de prensión manual que aquellos con mal control metabólico, aunque no se observan diferencias significativas entre ambos grupos. Existen datos contradictorios respecto a la relación entre el control glucémico y la fuerza muscular. Un estudio reciente ha demostrado que la hiperglucemia en sí misma reduce la masa muscular a través del aumento de KLF15 en los miocitos (178). Por otra parte, Kalyani, et al., observaron que la HbA1c se asocia con la debilidad de la fuerza muscular independiente de la masa muscular (179). No obstante, existen otros estudios que no han encontrado relación entre el control metabólico y la fuerza muscular (180).

Tanto la sarcopenia como la dinapenia incrementan el riesgo de caídas en los pacientes con DM2 (170). El Test TUG evalúa el nivel de movilidad y el riesgo de caídas y es un indicador de sarcopenia severa (120). El hecho de que los valores de TBS y la fuerza de la mano sean menores en los pacientes con mayor riesgo de caídas sugiere que el mayor riesgo de fracturas por fragilidad en estos pacientes podría estar relacionado con la coexistencia de sarcopenia severa y deterioro de la microarquitectura ósea trabecular a pesar de una DMO aumentada. Además, los pacientes con elevado riesgo de caídas presentan una mayor evolución de la DM2 en comparación con aquellos que muestran bajo riesgo de caídas. Por tanto, estos datos sugieren que la prevalencia de sarcopenia severa se incrementa con la duración de la diabetes.

La fragilidad ósea y la sarcopenia tiene un gran impacto clínico en la DM2, ya que ambos factores están asociados con un mayor riesgo de caídas y deterioro funcional, así como con complicaciones macrovasculares y microvasculares. Por lo tanto, la detección temprana y el diagnóstico de fragilidad ósea y sarcopenia entre los pacientes con DM2, incluso a edades más tempranas, son esenciales. La medición de la fuerza de prensión manual puede ser un método de cribado de fragilidad ósea en los pacientes con DM2.

En conclusión, los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral ponen de manifiesto que la adiposidad medida por RFM y la resistencia a la insulina son determinantes claves en la microarquitectura ósea ejerciendo un efecto negativo sobre los valores de TBS. Los niveles de SHBG podrían desempeñar un

papel en la modulación de la microarquitectura ósea, aunque se necesitan más estudios para esclarecer la relación entre SHBG y el metabolismo óseo. La información proporcionada por RFM y la fuerza de prensión manual constituyen dos métodos sencillos y de fácil aplicación en la práctica clínica, para predecir el riesgo de fragilidad ósea en la población con DM2.

Los hallazgos de este trabajo abren nuevas vías de investigación para profundizar en el conocimiento de los factores determinantes de la microarquitectura ósea en la DM2, con la finalidad de plantear posibles estrategias preventivas de la fragilidad ósea asociada a la DM2.

2. Limitaciones y fortalezas del estudio

El presente trabajo presenta algunas limitaciones. Primero, el diseño transversal del estudio permite determinar la asociación entre las variables analizadas pero no la causalidad. En segundo lugar, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño, aunque los participantes son representativos de los pacientes con DM2 atendidos en un hospital en la práctica clínica diaria. En tercer lugar, la determinación del grado de resistencia a la insulina no se realizó mediante la técnica de clamp euglicémico, considerada el *gold estándar*, sino mediante el modelo Homeostasis Model Assessment (HOMA). No obstante, este modelo presenta buenas correlaciones con el clamp euglicémico y con el test de tolerancia intravenosa a la glucosa. Por último, no se evaluó la masa muscular que es un factor determinante de la sarcopenia, aunque cuando los componentes de la sarcopenia se han examinado individualmente en otros estudios, sólo se ha observado una relación positiva entre la fuerza muscular y la incidencia recurrente de caídas, independiente de la masa muscular o la velocidad de la marcha (181).

A pesar de estas limitaciones, este trabajo posee algunas fortalezas a destacar. Hasta donde sabemos, el presente estudio es el primero en investigar: 1. la influencia de la adiposidad, definida por RFM, en los valores de TBS; 2. la relación entre SHBG y TBS y 3. la asociación entre la fuerza de prensión manual y el TBS en pacientes con DM2.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un TBS más bajo y una densidad mineral ósea en columna lumbar más alta, en comparación con los controles no diabéticos.
2. Los índices RFM y HOMA2-IR, las concentraciones de SHBG y la densidad mineral ósea en columna lumbar son los principales determinantes de los valores de TBS en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
3. El índice HOMA2-IR se asocia inversamente con los valores de TBS actuando como factor predictivo de microarquitectura ósea degradada independientemente del sexo, la edad y el RFM.
4. No pudimos establecer una correlación significativa entre los parámetros de control glucémico (glucemia en ayunas y HbA1c) y los valores de TBS. No obstante, los pacientes con HbA1c > 7% mostraron valores más bajos de TBS con tendencia a la significación estadística.
5. La masa grasa medida por el índice RFM constituye el principal factor independiente implicado en la microarquitectura ósea degradada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Un aumento del 1% en el RFM supone un 14,6% más de riesgo de presentar microarquitectura ósea degradada.
6. Los niveles séricos de SHBG se asocian positivamente con los valores de TBS independiente del efecto de la edad, el sexo y el índice HOMA2-IR, por lo que podrían desempeñar un papel en la modulación de la microarquitectura ósea en los pacientes con DM2.
7. Existe una asociación positiva entre TBS y fuerza de prensión manual independiente del efecto de la edad, perímetro de cintura, la hemoglobina glicosilada y la densidad mineral ósea en la columna lumbar. La reducción de la fuerza muscular puede estar relacionada con el deterioro de la

microarquitectura ósea determinada por TBS en pacientes con la diabetes mellitus tipo 2. Por lo que podría representar una asequible estrategia diagnóstica de fragilidad ósea en esta población

8. Los valores de TBS y la fuerza de prensión manual son menores en los pacientes con mayor riesgo de caídas. El mayor riesgo de fracturas por fragilidad en estos pacientes podría estar relacionado con la coexistencia de sarcopenia severa y deterioro de la microarquitectura ósea trabecular.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res.* 2012;27(11):2231-7.
2. Saito M, Kida Y, Kato S, Marumo K. Diabetes, collagen, and bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(2):181-8.
3. 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.
4. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1185-94.
5. Halupczok-Zyla J, Gojny L, Bolanowski M. Trabecular bone score (TBS) as a noninvasive and complementary tool for clinical diagnosis of bone structure in endocrine disorders. *Endokrynol Pol.* 2019;70(4):350-6.
6. Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, Lamy O, Oden A, McCloskey EV, et al. Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. *Osteoporos Int.* 2014;25(9):2271-7.
7. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D, Manitoba Bone Density P. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):602-9.
8. Schacter GI, Leslie WD. Diabetes and Bone Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):63-85.
9. 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):R55-R70.
10. Palui R, Pramanik S, Mondal S, Ray S. Critical review of bone health, fracture risk and management of bone fragility in diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2021;12(6):706-29.
11. de Waard EA, van Geel TA, Savelberg HH, Koster A, Geusens PP, van den Bergh JP. Increased fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: an overview of the underlying mechanisms and the usefulness of imaging modalities and fracture risk assessment tools. *Maturitas.* 2014;79(3):265-74.
12. 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.
13. Napoli N, Schwartz AV, Schafer AL, Vittinghoff E, Cawthon PM, Parimi N, et al. Vertebral Fracture Risk in Diabetic Elderly Men: The MrOS Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(1):63-9.
14. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, Davis KA, Masharani U, Majumdar S, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5045-55.
15. Kim TY, Schafer AL. Diabetes and Bone Marrow Adiposity. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):337-44.
16. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2250-61.
17. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, 3rd, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2014;29(4):787-95.
18. Karim L, Boussein ML. Effect of type 2 diabetes-related non-enzymatic glycation on bone biomechanical properties. *Bone.* 2016;82:21-7.
19. Tang SY, Allen MR, Phipps R, Burr DB, Vashishth D. Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporos Int.* 2009;20(6):887-94.

20. Sadie-Van Gijsen H, Crowther NJ, Hough FS, Ferris WF. The interrelationship between bone and fat: from cellular see-saw to endocrine reciprocity. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(13):2331-49.
21. Aguiari P, Leo S, Zavan B, Vindigni V, Rimessi A, Bianchi K, et al. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(4):1226-31.
22. Huang KC, Chuang PY, Yang TY, Huang TW, Chang SF. Hyperglycemia inhibits osteoblastogenesis of rat bone marrow stromal cells via activation of the Notch2 signaling pathway. *Int J Med Sci.* 2019;16(5):696-703.
23. Fairfield H, Falank C, Harris E, Demambro V, McDonald M, Pettitt JA, et al. The skeletal cell-derived molecule sclerostin drives bone marrow adipogenesis. *J Cell Physiol.* 2018;233(2):1156-67.
24. Napoli N, Strollo R, Paladini A, Briganti SI, Pozzilli P, Epstein S. The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:690783.
25. Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Nardo L, Kuo D, Burghardt AJ, et al. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and blood biomarkers in women with type 2 diabetes mellitus? *J Magn Reson Imaging.* 2012;35(1):117-24.
26. Patsch JM, Li X, Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Schwartz AV, et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1721-8.
27. Rahman S, Lu Y, Czernik PJ, Rosen CJ, Enerback S, Lecka-Czernik B. Inducible brown adipose tissue, or beige fat, is anabolic for the skeleton. *Endocrinology.* 2013;154(8):2687-701.
28. Pacios S, Andriankaja O, Kang J, Alnammary M, Bae J, de Brito Bezerra B, et al. Bacterial infection increases periodontal bone loss in diabetic rats through enhanced apoptosis. *Am J Pathol.* 2013;183(6):1928-35.
29. Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes. *Curr Drug Targets.* 2011;12(14):2096-102.
30. Kasahara T, Imai S, Kojima H, Katagi M, Kimura H, Chan L, et al. Malfunction of bone marrow-derived osteoclasts and the delay of bone fracture healing in diabetic mice. *Bone.* 2010;47(3):617-25.
31. Madsen JOB, Jorgensen NR, Pociot F, Johannesen J. Bone turnover markers in children and adolescents with type 1 diabetes--A systematic review. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(5):510-22.
32. 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.
33. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):187-94.
34. Vestergaard P. Risk of newly diagnosed type 2 diabetes is reduced in users of alendronate. *Calcif Tissue Int.* 2011;89(4):265-70.
35. Choi HJ, Yu J, Choi H, An JH, Kim SW, Park KS, et al. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):e147.
36. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17(3):175-80.
37. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18(4):427-44.

38. Garcia-Martin A, Rozas-Moreno P, Reyes-Garcia R, Morales-Santana S, Garcia-Fontana B, Garcia-Salcedo JA, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):234-41.
39. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930-5.
40. Hamrick MW, Ferrari SL. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporos Int.* 2008;19(7):905-12.
41. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone.* 2003;33(4):646-51.
42. Napoli N, Pedone C, Pozzilli P, Lauretani F, Ferrucci L, Incalzi RA. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. *Bone.* 2010;47(6):1001-5.
43. Tamura T, Yoneda M, Yamane K, Nakanishi S, Nakashima R, Okubo M, et al. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2007;56(5):623-8.
44. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(3):341-7.
45. Schett G, Kiechl S, Bonora E, Redlich K, Woloszczuk W, Oberhollenzer F, et al. Serum leptin level and the risk of nontraumatic fracture. *Am J Med.* 2004;117(12):952-6.
46. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2703-13.
47. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:524.
48. Garcia-Hernandez A, Arzate H, Gil-Chavarria I, Rojo R, Moreno-Fierros L. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone.* 2012;50(1):276-88.
49. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castano-Betancourt MC, Estrada K, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1619-28.
50. Li CI, Liu CS, Lin WY, Meng NH, Chen CC, Yang SY, et al. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1338-46.
51. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR, et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2380-6.
52. Fulzele K, DiGirolamo DJ, Liu Z, Xu J, Messina JL, Clemens TL. Disruption of the insulin-like growth factor type 1 receptor in osteoblasts enhances insulin signaling and action. *J Biol Chem.* 2007;282(35):25649-58.
53. Srikanthan P, Crandall CJ, Miller-Martinez D, Seeman TE, Greendale GA, Binkley N, et al. Insulin resistance and bone strength: findings from the study of midlife in the United States. *J Bone Miner Res.* 2014;29(4):796-803.
54. Hayon-Ponce M, Garcia-Fontana B, Aviles-Perez MD, Gonzalez-Salvatierra S, Andujar-Vera F, Moratalla-Aranda E, et al. Lower trabecular bone score in type 2 diabetes mellitus: A role for fat mass and insulin resistance beyond hyperglycaemia. *Diabetes Metab.* 2021;47(6):101276.

55. Conte C, Epstein S, Napoli N. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol.* 2018;55(4):305-14.
56. Lopez-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jimenez F, Pardo MD, Gonzalez AG, Luna JD, et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2001;7(5):346-51.
57. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208-19.
58. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, Larsen S, Madsbad S, Volund A, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes.* 2007;56(8):1951-9.
59. Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, Lopez-Gallardo G, Garcia-Martin A, Varsavsky M, Aviles-Perez MD, et al. Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2013;50(1):47-52.
60. McNair P, Christensen MS, Madsbad S, Christiansen C, Transbol I. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1981;96(1):81-6.
61. Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *J Intern Med.* 2018;283(2):140-53.
62. Khosla S, Samakkarthai P, Monroe DG, Farr JN. Update on the pathogenesis and treatment of skeletal fragility in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(11):685-97.
63. Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, Walsh JS. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):920-8.
64. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Vilayphiou N, Claustrat B, Chapurlat RD. In obese postmenopausal women, bone microarchitecture and strength are not commensurate to greater body weight: the Os des Femmes de Lyon (OFELY) study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(7):1679-87.
65. Andersen S, Frederiksen KD, Hansen S, Brixen K, Gram J, Stoving RK. Bone structure and estimated bone strength in obese patients evaluated by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(1):19-28.
66. Lv S, Zhang A, Di W, Sheng Y, Cheng P, Qi H, et al. Assessment of Fat distribution and Bone quality with Trabecular Bone Score (TBS) in Healthy Chinese Men. *Sci Rep.* 2016;6:24935.
67. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(1):39-48.
68. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(2):159-73.
69. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Brixen K, Hermann AP. Bone disease in diabetes: another manifestation of microvascular disease? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(10):827-38.
70. Rosen CJ, Ackert-Bicknell C, Rodriguez JP, Pino AM. Marrow fat and the bone microenvironment: developmental, functional, and pathological implications. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19(2):109-24.
71. Oikawa A, Siragusa M, Quaini F, Mangialardi G, Katare RG, Caporali A, et al. Diabetes mellitus induces bone marrow microangiopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(3):498-508.
72. Jia P, Bao L, Chen H, Yuan J, Liu W, Feng F, et al. Risk of low-energy fracture in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3113-21.
73. 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.

74. 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. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:455-68.
75. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Majumdar SR. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2817-24.
76. 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.
77. Koromani F, Oei L, Shevroja E, Trajanoska K, Schoufour J, Muka T, et al. Vertebral Fractures in Individuals With Type 2 Diabetes: More Than Skeletal Complications Alone. *Diabetes Care.* 2020;43(1):137-44.
78. Adami G, Gatti D, Rossini M, Orsolini G, Pollastri F, Bertoldo E, et al. Risk of fragility fractures in obesity and diabetes: a retrospective analysis on a nation-wide cohort. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2113-22.
79. Vilaca T, Walsh J, Eastell R. Discordant pattern of peripheral fractures in diabetes: a meta-analysis on the risk of wrist and ankle fractures. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):135-43.
80. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(5):319-32.
81. 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 Endocr Disord.* 2018;18(1):61.
82. Lee HS, Yoon JS, Park KJ, Lim JS, Hwang JS. The Relationship Between Bone Mineral Density and Type 2 Diabetes in Obese Children and Adolescents at the Time of Initial Diagnosis. *Horm Metab Res.* 2019;51(1):42-6.
83. Asokan AG, Jaganathan J, Philip R, Soman RR, Sebastian ST, Pullishery F. Evaluation of bone mineral density among type 2 diabetes mellitus patients in South Karnataka. *J Nat Sci Biol Med.* 2017;8(1):94-8.
84. Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. *Diabet Med.* 2000;17(2):124-9.
85. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312(7041):1254-9.
86. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011;305(21):2184-92.
87. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):301-8.
88. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res.* 2018;33(11):1923-30.
89. Pawlowska M, Bilezikian JP. Beyond Dxa: Advances in Clinical Applications of New Bone Imaging Technology. *Endocr Pract.* 2016;22(8):990-8.
90. Nishiyama KK, Shane E. Clinical imaging of bone microarchitecture with HR-pQCT. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(2):147-55.
91. Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA, Zhang X, Xu H, Liu CT, et al. Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(1):54-62.

92. Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, Nilsson M, Mellstrom D, Rudang R, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Better Bone Microarchitecture But Lower Bone Material Strength and Poorer Physical Function in Elderly Women: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1062-71.
93. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1721-36.
94. Allen MR, McNerny EM, Organ JM, Wallace JM. True Gold or Pyrite: A Review of Reference Point Indentation for Assessing Bone Mechanical Properties In Vivo. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1539-50.
95. Malgo F, Hamdy NA, Papapoulos SE, Appelman-Dijkstra NM. Bone material strength as measured by microindentation in vivo is decreased in patients with fragility fractures independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2039-45.
96. Furst JR, Bandeira LC, Fan WW, Agarwal S, Nishiyama KK, McMahon DJ, et al. Advanced Glycation Endproducts and Bone Material Strength in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2502-10.
97. Dalle Carbonare L, Giannini S. [Histologic diagnosis of metabolic bone diseases: bone histomorphometry]. *Reumatismo.* 2004;56(1):15-23.
98. Armas LA, Akhter MP, Drincic A, Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone.* 2012;50(1):91-6.
99. Follak N, Kloting I, Wolf E, Merk H. Improving metabolic control reverses the histomorphometric and biomechanical abnormalities of an experimentally induced bone defect in spontaneously diabetic rats. *Calcif Tissue Int.* 2004;74(6):551-60.
100. Abbassy MA, Watari I, Soma K. The effect of diabetes mellitus on rat mandibular bone formation and microarchitecture. *Eur J Oral Sci.* 2010;118(4):364-9.
101. Hamann C, Goettsch C, Mettelsiefen J, Henkenjohann V, Rauner M, Hempel U, et al. Delayed bone regeneration and low bone mass in a rat model of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus is due to impaired osteoblast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1220-8.
102. Picke AK, Gordaliza Alaguero I, Campbell GM, Gluer CC, Salbach-Hirsch J, Rauner M, et al. Bone defect regeneration and cortical bone parameters of type 2 diabetic rats are improved by insulin therapy. *Bone.* 2016;82:108-15.
103. Klein, Frost HM, Sedlin E. A Pilot Study of Lamellar Bone Physiology in Diabetes Mellitus. *Henry Ford Hosp Med Bull.* 1964;12:55-62.
104. Leite Duarte ME, da Silva RD. [Histomorphometric analysis of the bone tissue in patients with non-insulin-dependent diabetes (DMNID)]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1996;51(1):7-11.
105. Andrade VFC, Chula DC, Sabbag FP, Cavalheiro D, Bavia L, Ambrosio AR, et al. Bone Histomorphometry in Young Patients With Type 2 Diabetes is Affected by Disease Control and Chronic Complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(2).
106. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518-30.
107. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2762-9.
108. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom.* 2013;16(3):287-96.

109. Harvey NC, Gluer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216-24.
110. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int*. 2015;96(6):500-9.
111. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Kim KM, Kim SW, Cho NH, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):475-82.
112. Broy SB, Cauley JA, Lewiecki ME, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 1: Hip Geometry. *J Clin Densitom*. 2015;18(3):287-308.
113. Schacter GI, Leslie WD. DXA-Based Measurements in Diabetes: Can They Predict Fracture Risk? *Calcif Tissue Int*. 2017;100(2):150-64.
114. Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaki J, et al. Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Bone*. 2017;105:18-25.
115. Kim KC, Shin DH, Lee SY, Im JA, Lee DC. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med J*. 2010;51(6):857-63.
116. Yang J, Hong N, Shim JS, Rhee Y, Kim HC. Association of Insulin Resistance with Lower Bone Volume and Strength Index of the Proximal Femur in Nondiabetic Postmenopausal Women. *J Bone Metab*. 2018;25(2):123-32.
117. Cano A dPJ, Del Rio L, Di Gregorio S, García-Vadillo J, Gomez C, et al. Age-related Normative Values of Trabecular Bone Score (TBS) for Spanish Population. *J Bone Miner Res*. 2017;A SEIOMM-TBS project:32(S1):S355.
118. Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage horizontal line A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep*. 2018;8(1):10980.
119. Watanabe T, Owashi K, Kanauchi Y, Mura N, Takahara M, Ogino T. The short-term reliability of grip strength measurement and the effects of posture and grip span. *J Hand Surg Am*. 2005;30(3):603-9.
120. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601.
121. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis*. 2006;3(4):A118.
122. Bischoff HA, Stahelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing*. 2003;32(3):315-20.
123. Thevarajah TM, Nani N, Chew YY. Performance evaluation of the Arkray Adams HA-8160 HbA1c analyser. *Malays J Pathol*. 2008;30(2):81-6.
124. Holman R HG, IKennedy I, Stevens R, Matthews D, Levy J. A calculator for HOMA. *Diabetologia*. 2004;47.
125. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
126. Fernandez-Garcia D, Munoz-Torres M, Mezquita-Raya P, de la Higuera M, Alonso G, Reyes-Garcia R, et al. Effects of raloxifene therapy on circulating osteoprotegerin and RANK ligand levels in post-menopausal osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(5):416-21.

127. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
128. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127.
129. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022.
130. Koromani F, Ghatan S, van Hoek M, Zillikens MC, Oei EHG, Rivadeneira F, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Vertebral Fracture Risk. *Curr Osteoporos Rep.* 2021;19(1):50-7.
131. Schousboe JT, Morin SN, Kline GA, Lix LM, Leslie WD. Differential risk of fracture attributable to type 2 diabetes mellitus according to skeletal site. *Bone.* 2022;154:116220.
132. Wang B, Wang Z, Poundarik AA, Zaki MJ, Bockman RS, Glicksberg BS, et al. Unmasking Fracture Risk in Type 2 Diabetes: The Association of Longitudinal Glycemic Hemoglobin Level and Medications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1390-e401.
133. Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, Weinstock RS, Moses AM. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2014;25(7):1969-73.
134. Russell M, Mendes N, Miller KK, Rosen CJ, Lee H, Klibanski A, et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1247-55.
135. Thrailkill KM, Lumpkin CK, Jr., Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(5):E735-45.
136. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, Hannun YA, Jiang H, Blaner WS, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1-13.
137. Napoli N, Conte C, Pedone C, Strotmeyer ES, Barbour KE, Black DM, et al. Effect of Insulin Resistance on BMD and Fracture Risk in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3303-10.
138. Shin D, Kim S, Kim KH, Lee K, Park SM. Association between insulin resistance and bone mass in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):988-95.
139. Yu EW, Putman MS, Derrico N, Abrishamian-Garcia G, Finkelstein JS, Bouxsein ML. Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):673-9.
140. Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Torriani M, Miller KK, Bredella MA. Body composition predictors of skeletal integrity in obesity. *Skeletal Radiol.* 2016;45(6):813-9.
141. de Araujo IM, Parreiras ESLT, Carvalho AL, Elias J, Jr., Salmon CEG, de Paula FJA. Insulin resistance negatively affects bone quality not quantity: the relationship between bone and adipose tissue. *Osteoporos Int.* 2020;31(6):1125-33.
142. Dufour AB, Kiel DP, Williams SA, Weiss RJ, Samelson EJ. Risk Factors for Incident Fracture in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1547-55.
143. Hofbauer LC, Busse B, Eastell R, Ferrari S, Frost M, Muller R, et al. Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(3):207-20.
144. Ho-Pham LT, Nguyen TV. Association between trabecular bone score and type 2 diabetes: a quantitative update of evidence. *Osteoporos Int.* 2019;30(10):2079-85.
145. Gnudi S, Sitta E, Lisi L. Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(4):479-84.

146. Johansson H, Kanis JA, Oden A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):223-33.
147. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330-8.
148. Napoli N, Faccio R, Shrestha V, Bucchieri S, Rini GB, Armamento-Villareal R. Estrogen metabolism modulates bone density in men. *Calcif Tissue Int.* 2007;80(4):227-32.
149. Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, Ceccarini P, Bisaccia M, Meccariello L, et al. Obesity and Bone: A Complex Relationship. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24).
150. Pinar-Gutierrez A, Garcia-Fontana C, Garcia-Fontana B, Munoz-Torres M. Obesity and Bone Health: A Complex Relationship. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15).
151. Ghezelbash F, Shirazi-Adl A, Plamondon A, Arjmand N, Parnianpour M. Obesity and Obesity Shape Markedly Influence Spine Biomechanics: A Subject-Specific Risk Assessment Model. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(10):2373-82.
152. Fassio A, Idolazzi L, Rossini M, Gatti D, Adami G, Giollo A, et al. The obesity paradox and osteoporosis. *Eat Weight Disord.* 2018;23(3):293-302.
153. Leslie WD, Krieg MA, Hans D, Manitoba Bone Density P. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom.* 2013;16(3):374-9.
154. Zhu K, Hunter M, James A, Lim EM, Walsh JP. Associations between body mass index, lean and fat body mass and bone mineral density in middle-aged Australians: The Busselton Healthy Ageing Study. *Bone.* 2015;74:146-52.
155. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med.* 2009;6 Suppl 1:60-75.
156. Moon HU, Lee N, Chung YS, Choi YJ. Reduction of visceral fat could be related to the improvement of TBS in diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab.* 2020.
157. Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(3):295-300.
158. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell.* 2000;100(2):197-207.
159. Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1648-56.
160. Kim CJ, Oh KW, Rhee EJ, Kim KH, Jo SK, Jung CH, et al. Relationship between body composition and bone mineral density (BMD) in perimenopausal Korean women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):18-26.
161. Legrand E, Hedde C, Gallois Y, Degasne I, Boux de Casson F, Mathieu E, et al. Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin. *Bone.* 2001;29(1):90-5.
162. Jing Y, Wang X, Yu J, Wang X, Zhou Y, Tao B, et al. Associations of serum sex hormone binding globulin with bone mineral densities and higher 10-year probability of fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Ann Transl Med.* 2019;7(18):457.
163. Le TN, Nestler JE, Strauss JF, 3rd, Wickham EP, 3rd. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(1):32-40.
164. Vanbillemont G, Lapauw B, Bogaert V, Goemaere S, Zmierzczak HG, Taes Y, et al. Sex hormone-binding globulin as an independent determinant of cortical bone status in men at the age of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1579-86.

165. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):321-9.
166. Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R, Szulc P. Poor bone microarchitecture in older men with impaired physical performance--the STRAMBO study. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2785-96.
167. Szulc P, Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R. Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(1):169-78.
168. Qi H, Sheng Y, Chen S, Wang S, Zhang A, Cai J, et al. Bone mineral density and trabecular bone score in Chinese subjects with sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(11):1549-56.
169. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1993-7.
170. Mori H, Kuroda A, Ishizu M, Ohishi M, Takashi Y, Otsuka Y, et al. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1332-40.
171. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021;13(1).
172. Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taoukidou P, Mitsiou M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2020;107(5):453-63.
173. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):264.
174. Celiker M, Selcuk MY, Olt S. Sarcopenia in diabetic nephropathy: a cross-sectional study. *Rom J Intern Med*. 2018;56(2):102-8.
175. Trierweiler H, Kisielewicz G, Hoffmann Jonasson T, Rasmussen Petterle R, Aguiar Moreira C, Zeghibi Cochenski Borba V. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:25.
176. Botushanov NP, Orbetzova MM. Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)*. 2009;51(4):12-7.
177. Fukuoka Y, Narita T, Fujita H, Morii T, Sato T, Sassa MH, et al. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2019;10(2):322-30.
178. Hirata Y, Nomura K, Senga Y, Okada Y, Kobayashi K, Okamoto S, et al. Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. *JCI Insight*. 2019;4(4).
179. Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, Golden SH, Ferrucci L. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care*. 2015;38(1):82-90.
180. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):585-92.
181. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(9):1199-204.

RESUMEN

TESIS DOCTORAL: DETERMINANTES DE LOS VALORES DE TRABECULAR BONE SCORE (TBS) EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

INTRODUCCIÓN

La densidad mineral ósea (DMO) medida por densitometría dual de rayos X (DXA) es actualmente la prueba de referencia para la evaluación del estado óseo y la predicción del riesgo de fractura. Sin embargo, la DXA tiene limitaciones para identificar otros factores, como la microarquitectura, que pueden influir en la resistencia ósea y el riesgo de fracturas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

El Tabecular Bone Score (TBS) es un método no invasivo para estimar la microarquitectura trabecular a partir de las imágenes DXA de la columna lumbar. Varios estudios han indicado que la medición de TBS es una estrategia eficaz para identificar el riesgo de fractura asociado con la diabetes en comparación con la DMO convencional. Sin embargo, los valores determinantes de los valores de TBS en pacientes con DM2 no se conocen de forma completa en la actualidad.

OBJETIVOS

Examinar los determinantes clínicos y bioquímicos de TBS en pacientes con DM2. Comparar los valores de DMO y TBS entre pacientes con DM2 y controles. Analizar si existe relación entre los parámetros óseos y el metabolismo glucémico. Evaluar la relación entre la calidad ósea y el tejido adiposo en los pacientes con DM2, mediante el análisis de parámetros antropométricos, especialmente el índice de masa grasa relativa (RFM). Determinar si los valores de SHBG están relacionados con TBS. Analizar la relación entre la fuerza muscular y la fragilidad ósea en una subpoblación de 60 pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional de corte transversal sobre una muestra de 137 pacientes con DM2, de acuerdo a los criterios de inclusión y de exclusión establecidos, que se seleccionaron de forma consecutiva en el periodo comprendido entre los años 2016 y 2018 en la Unidad de Metabolismo Óseo de la UGC Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. El grupo control estuvo compuesto por 300 sujetos no diabéticos (58,7% hombres y 41,3% mujeres posmenopáusicas) de 46 a 85 años de edad, obtenidos de la base de datos de los valores de normalidad de TBS para población española. Se estudiaron variables demográficas, antropométricas, clínicas y bioquímicas. Se calculó el índice de masa grasa relativa (RFM) mediante la fórmula: $64 - (20 \times \text{talla} / \text{perímetro de cintura}) + (12 \times \text{sexo})$; para estimar el porcentaje de masa grasa. Se midió la fuerza de prensión manual (kg/cm^2) con un dinamómetro manual hidráulico jamar® (5030j1; Jackson, MI). Se

determinó la densidad mineral ósea en columna lumbar, cuello femoral y cadera total medida mediante DXA (Hologic QDR 4500), y los valores de TBS (TBS iNsight Software, versión 3.0.2.0, Medimaps, Merignac, France).

RESULTADOS

Los pacientes con DM2 mostraron valores de TBS significativamente más bajos ($p < 0,001$) a pesar de una DMO de la columna lumbar (DMO-CL) significativamente mayor ($p = 0,025$) en comparación con los controles. Los valores de TBS se correlacionaron negativamente con el índice de masa corporal (IMC) ($p < 0,001$), el perímetro de la cintura ($p < 0,001$) y el índice HOMA-2IR ($p = 0,004$) y se correlacionaron positivamente con la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ($p = 0,01$) y DMO-CL ($p = 0,003$). RFM se asoció negativamente con TBS tanto en hombres ($p < 0,001$) como en mujeres ($p = 0,005$). El análisis multivariante mostró que RFM, HOMA2-IR (negativo), SHBG y DMO-CL (positivo) fueron las variables asociadas de forma independiente con TBS. El análisis ROC reveló que la RFM era la variable con mayor valor predictivo del riesgo de microarquitectura ósea degradada.

En el subgrupo de 60 pacientes en el que se analizó la relación entre fuerza muscular y fragilidad ósea, la fuerza de prensión manual se asoció positivamente con TBS ($p < 0,05$) independientemente de la edad, perímetro de cintura, la hemoglobina glicosilada y DMO-CL. Los sujetos con baja fuerza de prensión manual y los que tenían riesgo de caídas elevado presentaron valores significativamente menores de TBS que los que tenían mayor fuerza de prensión manual ($0,99 \pm 0,17$ vs $1,12 \pm 0,15$; $p = 0,03$) y bajo riesgo de caídas ($0,94 \pm 0,13$ vs $1,04 \pm 0,19$; $p = 0,02$). Los pacientes con TBS normal y parcialmente degradado mostraron mayor fuerza de prensión manual que los sujetos con TBS degradado ($p = 0,031$).

CONCLUSIÓN

La adiposidad medida por RFM y la resistencia a la insulina son determinantes claves asociados con un efecto negativo en los valores de TBS. Los niveles de SHBG podrían desempeñar un papel en la modulación de la microarquitectura ósea, aunque se necesitan más estudios para esclarecer la relación entre SHBG y el metabolismo óseo. La información proporcionada por RFM y la fuerza de prensión manual constituyen dos métodos sencillos, de fácil aplicación en la práctica clínica, para predecir el riesgo de fragilidad ósea en la población con DM2.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

La producción científica derivada del trabajo de investigación de esta Tesis Doctoral ha sido publicada en revistas científicas y ha sido presentada en distintas comunicaciones a congresos, como se detalla a continuación:

Artículos derivados de esta Tesis Doctoral:

1. Lower trabecular bone score in type 2 diabetes mellitus: A role for fat mass and insulin resistance beyond hyperglycaemia.

Hayón-Ponce M, García-Fontana B, Avilés-Pérez MD, González-Salvatierra S, Andújar-Vera F, Moratalla-Aranda E, Muñoz-Torres M.

Diabetes Metab. 2021 Nov;47(6):101276. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101276.

2. Fuerza muscular como predictora de fragilidad ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Hayón-Ponce M, García-Fontana B, Avilés-Pérez MD, González-Salvatierra S, Moratalla-Aranda E, Muñoz-Torres M.

Rev Osteoporos Metab Miner. 2021, vol.13, n.4, pp.137-144.

Otros artículos relacionados:

Osteoglycin as a Potential Biomarker of Mild Kidney Function Impairment in Type 2 Diabetes Patients.

González-Salvatierra S, García-Fontana C, Andújar-Vera F, Grau-Perales AB, Martínez-Heredia L, Avilés-Pérez MD, Hayón-Ponce M, Iglesias-Baena I, Riquelme-Gallego B, Muñoz-Torres M, García-Fontana B.

J Clin Med. 2021 May 20;10(10):2209. doi: 10.3390/jcm10102209.

Comunicaciones a congresos:

Nacionales

1. Póster: Valores de Trabecular Bone Score(TBS) e insulinresistencia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 .

Hayón-Ponce M, Avilés-Pérez MD, García-Fontana B, Serrano-Laguna MC, González-Salvatierra S, Becerra-García D, Muñoz-Torres M.

Endocrinol Diabetes Nutr. 2019;66(Espec Cong 1):12

XXX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes (SED),24-26 Abril 2019.

2. Comunicación oral: Determinantes de los valores de Trabecular Bone Score (TBS) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Hayón-Ponce M, Avilés-Pérez MD, García-Fontana B, Serrano-Laguna MC, González-Salvatierra S, Becerra-García D, Muñoz-Torres M.

Endocrinol Diabetes Nutr. 2019;66(Espec Cong 2):5

60 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), 16-18 Octubre 2019.

3. Comunicación oral: Masa grasa y Trabecular Bone Score(TBS) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 .

Hayón-Ponce M, García-Fontana B, Avilés-Pérez MD, González-Salvatierra S, Andújar-Vera F, Moratalla-Aranda E, Muñoz-Torres M.

Endocrinol Diabetes Nutr. 2020;67(Espec Cong 2):12

61 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), 14-17 de Octubre de 2020.

4. Póster: Fuerza de la mano como predictor de fragilidad ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 .

Hayón-Ponce M, García-Fontana B, Avilés-Pérez MD, González-Salvatierra S, Andújar-Vera F, Moratalla-Aranda E, Muñoz-Torres M.

Endocrinol Diabetes Nutr. 2021;68(Espec Cong 2):278

62 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), 13-15 Octubre 2021

5. Poster: Dinapenia y osteoporosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Hayón-Ponce M, García-Fontana B, Avilés-Pérez MD, González-Salvatierra S, Andújar-Vera F, Moratalla-Aranda E, Muñoz-Torres M.

Rev Osteoporos Metab Miner. 2021;13(3):12-39

XXV Congreso de la Sociedad de investigación ósea y del metabolismo mineral (SEIOMM), 27-29 de Octubre 2021

Internacionales

1. Poster: Trabecular Bone Score and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus .

Hayón-Ponce M, Serrano-Laguna MC, Avilés-Pérez MD, García-Fontana B, González-Salvatierra S, Becerra-García D, Muñoz-Torres M.

22nd Annual European Congress of Endocrinology (e-ECE 2020), 5-9 September 2020

2. Póster: Determinants of Trabecular Bone Score (TBS) in Type 2 Diabetes Mellitus

Muñoz-Torres M,Hayón-Ponce M, Avilés-Pérez MD, González-Salvatierra S, Andújar-Vera F, Moratalla-Aranda E,García-Fontana B.

ASBMR 2021 Annual Meeting

3. Póster: Relationship between muscle function and Trabecular Bone Score (TBS) in type 2 diabetes mellitus .

Hayón-Ponce M, Blanquez-Martinez D, Serrano-Laguna MC, Avilés-Pérez MD, García-Fontana B, Muñoz-Torres M.

23rd Annual European Congress of Endocrinology (e-ECE 2021), 22-26 Mayo 2021

María Hayón Ponce
Granada,2023