

ACTUALIZACIONES / Review

## MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA FRAGILIDAD ÓSEA EN DIABETES MELLITUS

Luis Agustín Ramírez Stieben,<sup>1\*</sup> María Lorena Brance<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Endocrinología. Centro de Coloproctología y Enfermedades Digestivas. <sup>2</sup> Centro de Reumatología. Rosario, Santa Fe, Argentina.

### Resumen

La diabetes es una enfermedad crónica asociada con importantes comorbilidades. El sistema esquelético parece ser un objetivo adicional de daño mediado por diabetes. Se acepta que la diabetes tipo 1 y tipo 2 se asocian con un mayor riesgo de fractura ósea. Varios estudios han demostrado que los cambios metabólicos causados por la diabetes pueden influir en el metabolismo óseo disminuyendo la calidad y la resistencia del hueso. Sin embargo, los mecanismos subyacentes no se conocen por completo pero son multifactoriales y, probablemente, incluyen los efectos de la obesidad, hiperglucemia, estrés oxidativo y acumulación de productos finales de glicosilación avanzada. Estos darían lugar a un desequilibrio de varios procesos y sistemas: formación de hueso, resorción ósea, formación y entrecruzamiento de colágeno. Otros factores adicionales como la hipoglucemia inducida por el tratamiento, ciertos medicamentos antidiabéticos con un efecto directo sobre el metabolismo óseo y mineral, así como una mayor propensión a las caídas, contribuirían al aumento del riesgo de fracturas en pacientes con diabetes mellitus. Esta revisión tiene como objetivo describir los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la fragilidad ósea en pacientes diabéticos.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, osteoporosis, fracturas óseas.

### Abstract

#### **MECHANISMS INVOLVED IN THE BONE FRAGILITY IN DIABETES MELLITUS**

*Diabetes is a chronic disease associated with important comorbidities. The skeletal system seems to be an additional target of diabetes mediated damage. It is accepted that type 1 and type 2 diabetes are associated with an increased risk of bone fracture. Several studies have shown that metabolic changes caused by diabetes can influence bone metabolism by decreasing bone quality and resistance.*

*However, the underlying mechanisms are not completely known but they are multifactorial and probably include the effects of obesity, hyperglycemia, oxidative stress and accumulation of advanced glycosylation end products. These would lead to an imbalance of several processes and systems: bone formation, bone resorption, formation and collagen cross-linking. Other additional factors such as treatment-induced hypoglycemia, certain antidiabetic medications with a direct effect on bone and mineral metabolism, as well as an increased propensity for falls, would contribute to the increased risk of fractures in patients with diabetes mellitus. This review aims to describe the pathophysiological mechanisms underlying bone fragility in diabetic patients.*

**Key words:** diabetes mellitus, osteoporosis, bone fractures.

\* Correspondencia: Centro de Coloproctología y Enfermedades Digestivas. Alvear 629. Rosario (2000). Argentina.

E-mail: [ramirez.stieben@gmail.com](mailto:ramirez.stieben@gmail.com)



## Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica asociada con importantes comorbilidades. En América Central y del Sur se calcula que entre 21,7 y 31,9 millones de personas adultas tenían diabetes en 2017.<sup>1</sup> En nuestro país, la 3ª Encuesta Nacional de factores de riesgo demostró que la prevalencia de DM en mayores de 18 años fue del 9,8% en 2011.<sup>2</sup>

Se ha estimado que una de cada tres mujeres y uno de cada cinco varones mayores de 50 años experimentarán una fractura osteoporótica durante su vida.<sup>3</sup>

Recientemente, varios estudios epidemiológicos han demostrado que el sistema musculoesquelético puede afectarse por la DM. El efecto que la DM presenta sobre el tejido óseo es diferente en diabetes tipo 1 (DM1) y diabetes tipo 2 (DM2), a causa de diferentes factores que producen alteración del tejido óseo. En la presente revisión abordaremos la epidemiología de las fracturas por fragilidad en pacientes con diabetes, tanto DM1 como DM2, y los mecanismos patogénicos involucrados.

## Epidemiología

### Densidad mineral ósea y fracturas en DM1

Se ha establecido una clara asociación entre DM1, osteopenia y osteoporosis. La DM1 aumenta el riesgo de fracturas clínicas de 1 a 2 veces en la columna vertebral, 1,5 a 2,5 veces en la cadera y 2 veces en el radio distal.<sup>4</sup> Un meta-análisis demostró una reducción significativa del puntaje Z en pacientes con DM1 en comparación con pacientes sin diabetes, tanto en cadera (media -0,37) como en columna lumbar (media -0,22).<sup>5</sup> Sin embargo, el incremento del riesgo de fractura, particularmente las fracturas de cadera, es mucho mayor que el esperado en función del descenso de la DMO, lo que implicaría factores adicionales involucrados. Un estudio de casos y controles de 82 pacientes con DM1 y 82 pacientes sin diabetes demostró que la presencia de fracturas vertebrales (FxV) morfométricas se asocia a la presencia de DM1 y no la DMO de columna lumbar.<sup>6</sup> A la fecha, no se ha publicado ningún estudio lo suficientemente potente que examine la capacidad de la DMO para predecir fracturas en DM1.

### Densidad mineral ósea y riesgo de fracturas en DM2

El efecto de la DM2 sobre la DMO es controvertido. Algunos meta-análisis demostraron

una DMO normal tanto en cadera como en columna lumbar en pacientes con DM2. Sin embargo, se ha observado un incremento del riesgo de fracturas en algunos estudios,<sup>7</sup> pero no en todos.<sup>8</sup> Un meta-análisis de Janghorbani y col. describió un incremento del riesgo de fracturas no vertebrales (RR 1.2; IC95% 1.01-1.5).<sup>9</sup> Otro meta-análisis demostró que la DM2 se asoció con un incremento del riesgo de fracturas de cadera (OR 1.296; IC95% 1.069-1.571).<sup>10</sup> Vestergaard informó un aumento del riesgo relativo de fractura de cadera (RR 1.38, IC95% 1.25-1.53) en pacientes con DM2.<sup>5</sup> Esto contrasta con un RR 0,7 esperado (es decir, un riesgo 30% menor) basado en el grado de elevación de la DMO en la DM2. Los resultados analizados agrupadamente de tres estudios observacionales demostraron que el riesgo de fractura para cualquier puntaje T de cuello femoral aumentaba en pacientes con DM2 en comparación con controles.<sup>11</sup> Esto pone de relieve la dificultad de confiar solo en la DMO para evaluar el riesgo de fractura en DM2.

Los reportes sobre la asociación entre la DM2 y las fracturas vertebrales han sido contradictorios.<sup>12</sup>

## Mecanismos implicados en la fragilidad ósea en la diabetes

La DM puede incrementar la fragilidad del hueso afectando negativamente la competencia de la matriz mediante la glicosilación del colágeno, dañando la microarquitectura ósea, alterando el remodelado, incrementando la adipogénesis de la médula ósea o afectando los procesos que concluyen en la mineralización de la matriz ósea. El propósito de esta descripción narrativa es explorar la comprensión actual de algunas vías fisiopatológicas involucradas en la fragilidad ósea observada en pacientes con diabetes mellitus.

### Hiperglucemia

La hiperglucemia, resultante de una deficiencia de insulina o de su acción, tiene un efecto perjudicial, directa o indirectamente, sobre el hueso. *In vitro* se ha demostrado un efecto negativo directo de la hiperglucemia sobre los osteoblastos.<sup>13</sup> La hiperglucemia aguda y la hiperosmolaridad resultante suprimen la expresión de osteocalcina<sup>14</sup> y otros genes implicados en la maduración de osteoblastos.<sup>15</sup> La hiperglucemia crónica regula negativamente la expresión del gen de la osteocalcina y la absorción de calcio por los osteoblastos.<sup>16</sup> La acidosis inducida por la hiperglucemia también

podría incrementar la resorción ósea. La hiperglucemia y el estrés oxidativo podrían influir en la diferenciación de las células madre mesenquimales favoreciendo la adipogénesis sobre la osteogénesis.<sup>17</sup> Un modelo de DM en ratones demostró reducción en los marcadores de formación (osteocalcina y osteoprotegerina) y un incremento de los marcadores de resorción ósea IL-6 y RANKL en médula ósea y sangre.<sup>18</sup> Sin embargo, otro estudio *in vitro* demostró que la osteoclastogénesis se suprime en condiciones de hiperglucemia e hiperinsulinemia.<sup>19</sup> Por lo tanto, los osteoblastos y osteoclastos se verían afectados por la hiperglucemia. También se demostró que la alteración en la maduración osteoblástica causada por la hiperglucemia daría lugar a un estado de resistencia a los efectos de 1,25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> a través de una regulación a la baja de los receptores de vitamina D.<sup>20</sup>

Otro efecto indirecto de la hiperglucemia es la glucosuria que incrementa la calciuria generando un balance corporal negativo de calcio e incrementando la pérdida ósea.<sup>21</sup>

La relación entre hiperglucemia y riesgo de fractura no parece ser lineal.<sup>22</sup> Tampoco se ha establecido una relación entre HbA<sub>1c</sub> y el riesgo de fracturas.<sup>23</sup> El control glucémico deficiente se asoció a un mayor riesgo de fracturas y algunos estudios observacionales sugieren que un nivel de HbA<sub>1c</sub> inferior a 8% podría reducir el riesgo de fracturas en los pacientes con DM.<sup>24</sup>

#### Hipoglucemia

Una mayor frecuencia de hipoglucemias severas inducidas por insulina, que derivan en un incremento en la frecuencia de caídas, podría ser el mecanismo involucrado entre hipoglucemias y fracturas. Una mayor incidencia de fracturas ha sido reportada en pacientes tratados con insulina.<sup>25</sup> Se ha reportado que la mitad de los pacientes que han experimentado hipoglucemias severas presentan fracturas de cadera dentro de los dos años.<sup>26</sup>

#### Insulina

La insulina estimula directa e indirectamente la proliferación y diferenciación de osteoblastos, inactiva p27 (responsable de la osteoclastogénesis), promueve la síntesis de colágeno e incrementa la captación de glucosa.<sup>27</sup>

El efecto directo se produce por la estimulación del receptor de insulina (RI) que da lugar a la activación del sustrato de receptor de insulina (SRI), seguidos por la activación de las vías intracelulares MAPK y PI3-K/Akt, ambas nece-

sarias para el crecimiento, diferenciación y supervivencia osteoblástica.<sup>28,29</sup> Los preosteoblastos expresan el subtipo RI-A, los osteoblastos maduros, el subtipo RI-B, y la relación RI-B:RI-A aumenta progresivamente a lo largo de la diferenciación osteogénica de los precursores mesenquimatosos.<sup>30</sup> Varios datos recientes sugieren que estos efectos sobre la diferenciación osteoblástica estimularían la producción de osteocalcina que, a su vez, estimularía la secreción de insulina y una mayor sensibilidad a la insulina en músculo esquelético.<sup>31</sup>

La insulina también puede afectar la función osteoclástica indirectamente a través de las vías de señalización osteoblástica. Particularmente, se necesita el SRI-1 para generar factores de diferenciación osteoclástica como el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) y el factor de diferenciación de los osteoclastos (FDO).<sup>32</sup> Un estudio con clamp hiperinsulínico-euglucémico demostró que la insulina suprime la resorción ósea (CTX) y disminuye los niveles de osteocalcina total y descarboxilada. Estos hallazgos podrían sugerir que la insulina actuaría como un agente anabólico para el metabolismo óseo al cambiar el equilibrio a favor de la formación de hueso sobre la resorción.

Los efectos indirectos estarían mediados por el control de la glucemia y sus efectos sobre la hormona paratiroidea, IGF-1 y vitamina D.<sup>34</sup>

En DM1, las deficiencias de insulina e IGF-1, presentes desde el momento del diagnóstico, dan lugar a alteraciones en la formación ósea,<sup>35</sup> mineralización y microarquitectura ósea, reduciendo el pico de masa ósea. En un modelo de DM inducida por estreptozotocina en ratas se demostró que la terapia con insulina restauró las alteraciones en las funciones osteoblásticas y osteoclásticas.<sup>36</sup> En consonancia, un estudio en 62 pacientes con DM1 de reciente diagnóstico demostró que la insulinoterapia intensificada durante 7 años se asoció con estabilización de la DMO en todos los sitios.<sup>37</sup> En DM2, el hiperinsulinismo asociado a resistencia a la insulina incrementa la masa ósea a través de la formación ósea a través de receptores de superficie SRI-1 y SRI-2 en osteoblastos y mediante la reducción de la concentración de globulinas transportadoras de hormonas, incrementando las concentraciones libres de estradiol y testosterona.<sup>38</sup>

#### Factor de crecimiento insulino-símil 1 (IGF-1)

El IGF-1 es una proteína que se une al



receptor de IGF-1 y, con menor afinidad, al receptor de insulina. El IGF-1 incrementa la deposición de matriz ósea al disminuir la degradación de colágeno tipo 1 e incrementar el reclutamiento de osteoblastos. Asimismo, los osteoblastos expresan el receptor de IGF-1 en su superficie. Diversos estudios experimentales en animales han demostrado que IGF-1 modula la mineralización ósea, el crecimiento óseo lineal y transversal. Se ha constatado una relación entre IGF-1 y DMO.<sup>40</sup>

Los adolescentes con DM1 presentan menores niveles de IGF-1 en comparación con sujetos sanos; un diagnóstico a temprana edad y un mal control metabólico predicen valores bajos de IGF-1.<sup>41</sup> Estudios *in vivo* demostraron que las acciones estimulantes de IGF-1 sobre los osteoblastos se ven atenuadas por altas concentraciones de los productos de glicosilación avanzada.<sup>42,43</sup> Los niveles bajos de IGF-1 se asocian con una menor DMO femoral y de columna lumbar en pacientes con DM1. En dos estudios se demostró que los niveles de IGF-1 se asocian inversamente con FxV en mujeres DM2 posmenopáusicas independientemente de la DMO.<sup>44,45</sup> Finalmente, los niveles elevados de la proteína transportadora de IGF-1 (IGFBP-I) han sido asociados con un incremento del riesgo de fracturas independientemente de los niveles de IGF-1 e IMC.<sup>46</sup>

#### Sistema incretina

Este sistema incluye varios péptidos, aunque el 90% de los efectos fisiológicos se deben al péptido insulínico (*glucose-dependent insulintropic peptid [GIP]*) dependiente de glucosa y al péptido similar al glucagón tipo 1 (*glucagon-like peptide-1 [GLP-1]*). Los niveles de GIP se encuentran normales o incluso elevados en pacientes con DM2; sin embargo, los niveles de GLP-1 estimulados por las comidas se encuentran considerablemente reducidos en pacientes con intolerancia a la glucosa o DM2.

A nivel óseo, GIP estimula la proliferación osteoblástica, incrementa la expresión de colágeno tipo I y la actividad de la fosfatasa alcalina. También inhibe la actividad osteoclástica, aunque la evidencia sobre potenciales efectos antirresortivos es inconsistente.<sup>47</sup> Sin embargo, un estudio donde se evaluaron los marcadores de recambio óseo en 12 pacientes varones sanos tras la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) *versus* una infusión de glucosa endovenosa isoglucémica (IGE) demostró que tras la

PTOG se redujeron un 50% los niveles séricos de CTX y solo un 30% tras la IGE. El pico plasmático máximo de GIP predijo significativamente el nadir de CTX. No se constataron cambios en los niveles del propéptido aminoterminal del colágeno tipo I (PINP). Estos hallazgos indicarían que las hormonas intestinales, especialmente el GIP, tendrían un efecto agudo sobre el remodelado óseo dando lugar a una disminución de la resorción ósea.<sup>48</sup>

El GLP-1 interactúa directamente con osteoblastos. Incluso podría inducir diferenciación osteogénica en hueso, ya que se ha descrito la expresión de su receptor en células madre derivadas de tejido adiposo.<sup>49</sup> Se demostró que GLP-1 incrementa la masa ósea trabecular y la expresión de marcadores osteoblásticos en ratas con diabetes.<sup>50</sup> Un estudio aleatorizado en mujeres con obesidad ha reportado un efecto positivo de los agonistas de GLP-1 en la formación ósea y prevención de la pérdida ósea asociada al descenso de peso.<sup>51</sup> Los mecanismos subyacentes no se han esclarecido, aunque una explicación posible es que el GLP-1R expresado en las células tiroideas C promueven la secreción de calcitonina inhibiendo, de esta manera, la resorción ósea.<sup>52</sup>

#### Metabolismo del calcio y vitamina D

La mayoría de los estudios han demostrado que la insuficiencia de vitamina D es más frecuente en pacientes con DM2. En un estudio publicado recientemente donde evaluamos 108 pacientes con DM2 y 89 sin DM demostramos que el grupo de DM2 presentó mayor proporción de deficiencia de vitamina D respecto del grupo control (50.9% vs. 28.1%, OR 2.7, IC95%: 1.5-4.8;  $\chi^2$  p=0,0013), mayor proporción de deficiencia severa (6.5% vs. 1.1%) y menor proporción de niveles óptimos de 25OHD (Figura 1), a expensas, preferentemente, de la elevada prevalencia de síndrome metabólico y mayor IMC.<sup>53</sup> Otros mecanismos que explicarían la mayor deficiencia de vitamina D son la predisposición genética (DM1), la albuminuria concurrente (DM1 y DM2) o la elevada excreción renal de metabolitos de la vitamina D y de sus proteínas transportadoras.<sup>54</sup>

La poliuria inducida por hiperglucemia puede causar una pérdida urinaria de calcio, fósforo y magnesio, dando lugar a un desequilibrio en el eje paratohormona (PTH)/vitamina D. Se ha demostrado que los pacientes con DM2 presentan menores niveles de PTH y osteocalcina y, consecuentemente, menor formación y



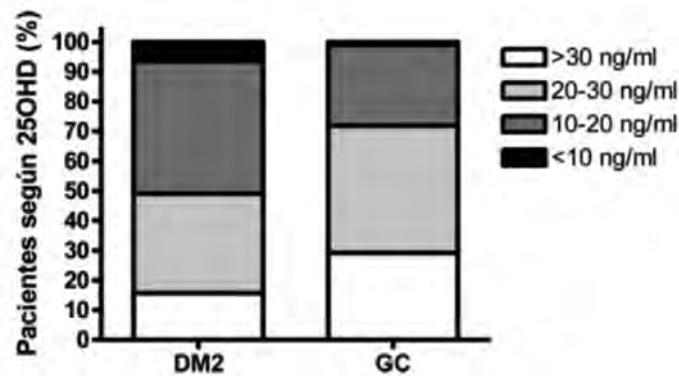


Figura 1. Porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) y controles (GC) según niveles de 25OHD.<sup>53</sup>

resorción ósea.<sup>55</sup> Los reportes previos mostraron que los pacientes con hipoparatiroidismo primario tienen mayor DMO, reducción del remodelado óseo y un aumento de los parámetros morfométricos.<sup>56</sup> Este bajo recambio óseo reduce las propiedades mecánicas del hueso debido a una acumulación de microdaños, disminuyendo la calidad ósea. Esto explicaría el mayor riesgo de FxV en mujeres con diabetes y bajos niveles de PTH y osteocalcina. En pacientes con DM1 se ha descrito mayor hipercalcemia y, paradójicamente, un hipoparatiroidismo funcional durante momentos de mal control glucémico que revierten parcialmente con la mejoría de la glucemia.<sup>57</sup>

Varios estudios *in vitro* demostraron que tanto la hiperglucemia<sup>58</sup> como los AGE<sup>59</sup> inhiben la secreción de PTH por las células paratiroides.

#### Obesidad

Se ha reportado que en mujeres sanas premenopáusicas y posmenopáusicas la grasa corporal total se correlaciona positivamente con la DMO. La mayoría de los estudios respaldan un menor riesgo de fracturas vertebrales, de muñeca y de fémur proximal en adultos obesos.<sup>60</sup> Sin embargo, el riesgo no es menor en todos los sitios del esqueleto; el riesgo de fracturas de húmero proximal (RR 1.28), de pierna (OR 1.7) y de tobillo (OR 1.5) es mayor.<sup>61,62</sup> Un gran número de fracturas de bajo trauma ocurren en hombres y mujeres con sobrepeso y obesidad, siendo similar la prevalencia de fracturas de bajo trauma en mujeres obesas y no obesas.<sup>63</sup> Por lo tanto, la obesidad no protege completamente contra el riesgo de fractura.

En la actualidad, la obesidad se considera una afección inflamatoria sistémica debido a que el tejido adiposo secreta diversas

citoquinas proinflamatorias, principalmente, interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). El aumento de estas citoquinas podría promover la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea mediante modificaciones en la vía RANK/RANKL/osteoprotegerina (OPG).<sup>64</sup> La adiponectina es una adipocitoquina expresada específicamente por el tejido adiposo visceral, subcutáneo y de la médula ósea. Se ha demostrado que los osteoblastos presentan receptor de adiponectina y que esta puede estimular su proliferación, diferenciación y mineralización.<sup>65</sup> El aumento de IL-6 y TNF- $\alpha$  se asocia a una disminución en la producción de adiponectina. Asimismo, la elevación de estas citoquinas se asocia a resistencia a la insulina, DM2 y aterosclerosis.<sup>66</sup> Finalmente, una ingesta elevada de grasas podría interferir con la absorción intestinal de calcio y, por lo tanto, disminuir su biodisponibilidad para la formación de hueso.

Si bien los reportes de un mayor riesgo de fracturas de húmero, pie y tobillo en pacientes con DM2 serían consistentes con un efecto de la obesidad per se, el mayor riesgo de fracturas de cadera y muñeca en DM2 muestra un patrón opuesto al observado en individuos obesos, lo que indicaría una divergencia en los mecanismos implicados. La obesidad podría desempeñar un papel en la patogénesis de las fracturas asociadas a la DM2 a través de diferentes factores, como un mayor riesgo e impacto de caídas, inmovilidad, inflamación, insuficiencia de vitamina D, hipogonadismo (en hombres) y efectos adversos del tejido adiposo sobre el remodelado óseo.<sup>67,68,69</sup> Un estudio que examinó la relación entre la concentración de adiponectina sérica, la distribución de grasa corporal, la sensibilidad a la insulina, la insulinoemia y la tolerancia a la glucosa en indios



pima y caucásicos demostró que la DM2 y la obesidad se asocian con hipoadiponectinemia debido, preferentemente, a la hiperinsulinemia o a la resistencia a la insulina o a ambas (Figura 2).<sup>70</sup> En consonancia, en otro estudio se demostró una asociación inversa entre adiponectinemia y riesgo de FxV en pacientes masculinos con DM2.<sup>71</sup>

#### Inflamación

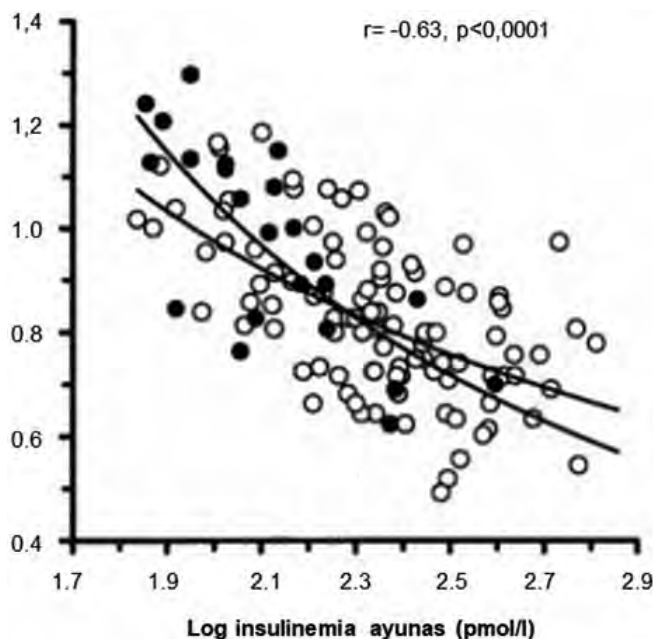
Tanto la DM1 como la DM2 se consideran enfermedades inflamatorias. La susceptibilidad a la DM1 implica una interacción compleja de factores genéticos y ambientales, pero alguna evidencia reciente sugiere que la inflamación innata presenta un papel en su génesis. La interleuquina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) han sido involucrados en el inicio de la DM1 y en el daño de células  $\beta$  pancreáticas, alterando la síntesis de insulina. Ambas pueden promover la osteoclastogénesis e incrementar la actividad osteoclástica por inducción del RANKL y un efecto antiapoptótico sobre estas células.<sup>72</sup> También se demostró que el TNF- $\alpha$  puede regular la baja RUNX2 y osterix, incrementando la expresión de esclerostina y Dkk1.<sup>73</sup>

Se ha propuesto que una inflamación crónica de bajo grado está involucrada en los procesos patogénicos que causan DM2.<sup>74</sup> La interleuquina-6 (IL-6), liberada por el tejido adiposo, es una de las citoquinas relacionadas con la obesidad y la DM2 y estaría implicada en el incremento de la osteoclastogénesis.<sup>75</sup>

#### Médula ósea

Las células adiposas residen en la médula ósea junto con los osteoblastos y sus precursores mesenquimatosos comunes. La conversión de la adiposidad medular es un fenómeno fisiológico relacionado con la edad, que consiste en la transformación de una médula activa, hematopoyética, en una menos activa, adiposa. La DM altera la composición celular aumentando la adipogénesis de la médula ósea y reduciendo la osteoblastogénesis.

También induce un remodelado microvascular a nivel de la médula ósea responsable de disfunción endotelial y reducción del número de células madre.<sup>76</sup> Un estudio realizado en mujeres diabéticas y no diabéticas demostró una relación inversa entre adiposidad de la médula ósea y la DMO. En ese mismo estudio, la presencia de fracturas y la DM se asoció a



**Figura 2.** Concentración de adiponectina en función de insulinemia en ayunas. Círculos blancos: indios pima no diabéticos. Círculos negros: caucásicos. Modificado de Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, 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.

menores niveles de ácidos grasos insaturados y a mayores de ácidos grasos saturados.<sup>77</sup>

#### Músculo

La sarcopenia, tres veces mayor en sujetos con DM2, incrementa el riesgo de caídas y fracturas.<sup>78</sup> La inflamación crónica, la reducción de síntesis de proteínas musculares y el incremento de la degradación proteica debido a resistencia a la insulina podrían estar implicados en su desarrollo. Un incremento en los niveles séricos de pentosidina y la disminución de IGF-1 son factores de riesgo independientes de la sarcopenia en mujeres posmenopáusicas con DM2.<sup>79</sup>

#### Complicaciones de la DM

Los pacientes con retinopatía, arteriopatía y neuropatía presentan mayor riesgo de caídas y pueden presentar alteraciones en la microarquitectura ósea. Se ha demostrado que los pacientes con complicaciones microvasculares muestran menor DMO volumétrica cortical, mayor porosidad y menor espesor cortical a nivel del radio.<sup>80</sup>

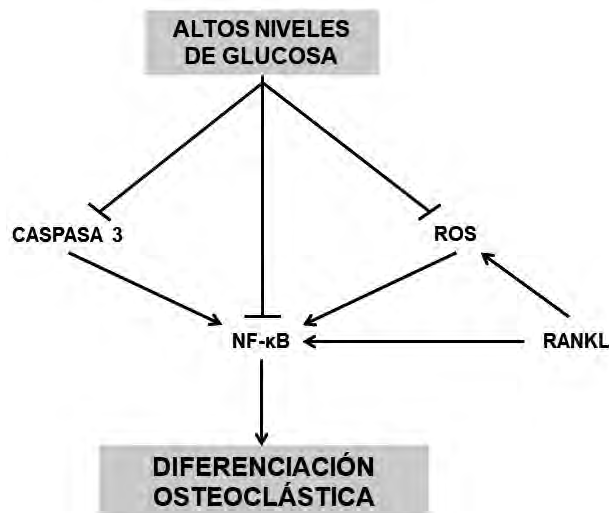
#### RANKL y osteoprotegerina

El ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) es un factor clave para la diferenciación de los precursores osteoclastos en osteoclastos multinucleados y para la activación de los osteoclastos maduros. Las especies de oxígeno reactivo (ROS) también

son cruciales para la osteoclastogénesis inducida por RANKL.

La señalización de RANKL induce la expresión de *caspasa-3*, una enzima necesaria para la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL. La diferenciación terminal de los osteoclastos se caracteriza por la adquisición de marcadores fenotípicos maduros, como el receptor de calcitonina (RCT), la fosfatasa ácida resistente a tartrato (FART) y la capacidad de reabsorber hueso. Un estudio *in vitro* demostró que la exposición a niveles elevados de glucosa inhibe la señalización mediada por RANKL sobre células progenitoras de osteoclastos, inhibiendo la actividad de FART y la expresión de RCT. Esto produciría una reducción en la producción de ROS e inhibición de caspasa 3 y de la activación de factor nuclear  $\kappa$ B (Figura 3).<sup>81</sup> Otro estudio *in vitro* realizado en osteocitos demostró que la exposición a productos de glicosilación avanzada disminuye la expresión del ARNm y de la proteína RANKL (véase el apartado "Sistema Wnt").<sup>82</sup>

Sin embargo, los estudios en seres humanos demostraron mayores niveles de RANKL. Se ha documentado una menor DMO junto a niveles elevados de RANKL y osteoprotegerina (OPG) en pacientes jóvenes con DM1.<sup>83</sup> Los niveles elevados de RANKL podrían asociarse a un incremento inicial de la señalización



**Figura 3.** Posibles mecanismos implicados en la inhibición de la osteoclastogénesis mediada por hiperglucemia. Modificado de Wittrant Y, Gorin Y, Woodruff K, et al. High d(+)glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis. Bone 2008; 42(6):1122-30.



osteoclástica, mientras que los niveles altos de OPG podrían reflejar la respuesta del organismo a la señalización osteoclástica inversa con la finalidad de mantener la masa ósea funcional suficiente y promover el crecimiento en niños y adolescentes. El efecto neto de estas alteraciones sería un menor pico de masa ósea en la adolescencia y mayor riesgo posterior de fractura. La terapia con insulina disminuiría los niveles de OPG, revirtiendo la activación del sistema RANK/RANKL/OPG.<sup>84</sup>

#### Sistema Wnt

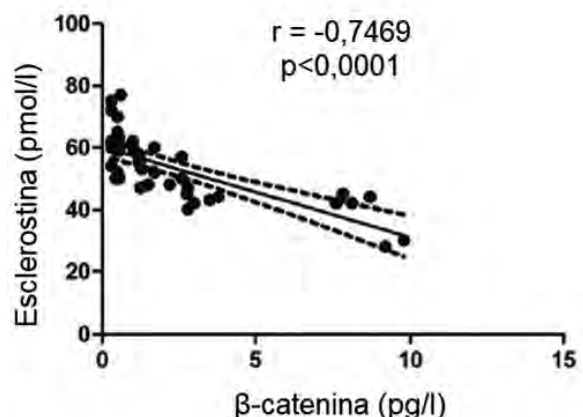
Se ha demostrado que la vía canónica de señalización de Wnt desempeña un papel importante en el control de la osteoblastogénesis y la formación de hueso. Los ligandos Wnt se unen al complejo receptor frizzled y a las proteínas relacionadas con los receptores de lipoproteínas de baja densidad LRP5 o LRP6 y estimulan la proliferación de osteoblastos. Una cascada de eventos da como resultado la activación intracelular y la translocación de  $\beta$ -catenina al núcleo celular, uniéndose así a factores transcripcionales y conduciendo a la regulación positiva de la expresión de genes diana.<sup>85</sup> Los Wnt están regulados por varias familias de antagonistas, como esclerostina y Dickkopf-1, sintetizados principalmente por los osteocitos. Dickkopf-1 (DKK-1), producto del gen DKK1, inhibe la vía de señalización de Wnt y reduce la osteoblastogénesis.<sup>86,87</sup> La esclerostina es un ligando del complejo LRP5/LRP6 y compite con Wnt evitando su unión y la consiguiente activación de la vía (4).<sup>88</sup>

Se ha demostrado una reducción de la actividad de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en el hueso de animales con diabetes inducida por estreptozotocina debido al aumento de esclerostina y DKK-1.<sup>89</sup> Algunos estudios demostraron un incremento en la expresión del gen de esclerostina en modelos animales de DM1,<sup>90</sup> mientras que otro estudio en un modelo animal de DM2 no encontró tal asociación.<sup>91</sup> Estudios *in vitro* de osteocitos tratados con niveles elevados de glucosa (22 mM) o con productos finales de glicosilación avanzada demostraron mayor expresión del ARNm y de la proteína esclerostina, junto a una mayor apoptosis de osteocitos.<sup>82</sup> Por el contrario, se ha demostrado que el tratamiento con anticuerpos anti-esclerostina revierte la deficiencia de masa ósea e incrementa la resistencia ósea en modelos de animales con diabetes.<sup>92</sup> La hiperglucemia y los productos de glicosilación avanzada probablemente suprimen la formación de hueso al

aumentar la expresión de esclerostina en osteocitos, mientras que los productos de glicosilación avanzada suprimen la resorción ósea al disminuir la expresión de RANKL. Ambos procesos podrían ser la causa del bajo recambio óseo en la DM. Además, la hiperglucemia y los productos de glicosilación avanzada pueden deteriorar el hueso cortical al inducir apoptosis de osteocitos.

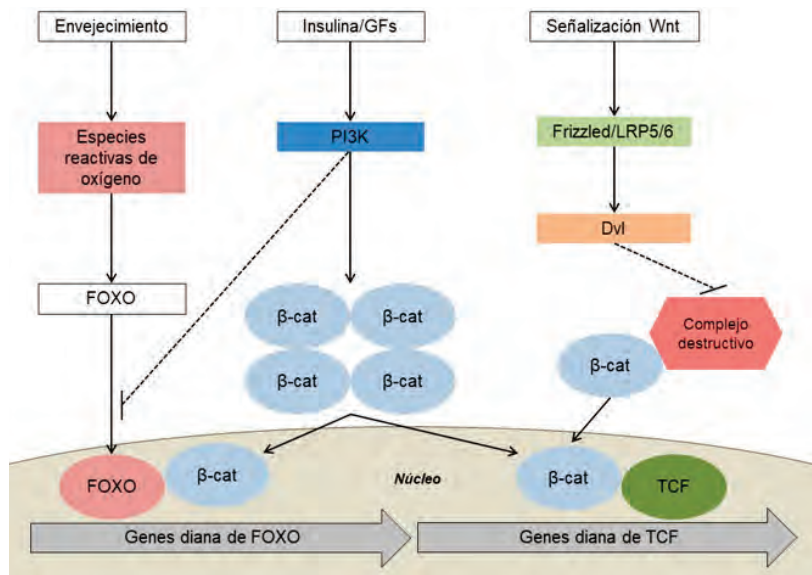
Algunos estudios han reportado un incremento de los niveles de esclerostina en pacientes adultos con DM1,<sup>93</sup> pero no en niños con DM1.<sup>94</sup> Se reportaron niveles elevados de esclerostina en pacientes adultos con DM2 y prediabetes<sup>95,96</sup> con una reducción de  $\beta$ -catenina circulante (Figura 4).<sup>97</sup> Otro estudio en pacientes con DM2 demostró que los marcadores de formación correlacionaron negativamente con esclerostina, mientras que los de resorción correlacionaron positivamente con DKK-1. Además, DKK-1 tendría un efecto directo sobre la osteoclastogénesis al disminuir la expresión de RANKL o al aumentar la expresión de osteoprotegerina. En el mismo estudio, los niveles elevados de esclerostina y DKK-1 se asociaron a menor DMO.<sup>98</sup>

Los niveles de DKK-1 se asocian positivamente con la glucemia en ayunas en pacientes jóvenes con DM1.<sup>99</sup> En DM2, la esclerostina se correlaciona positivamente con la HbA<sub>1c</sub> y con índices de resistencia a la insulina, y negativamente con fosfatasa alcalina específica de hueso. Los mecanismos por los cuales la DM



**Figura 4.** Correlación univariada entre  $\beta$ -catenina y esclerostina. Modificado de Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10):3744-50.





**Figura 5.** Vía de señalización Wnt: balance entre expresión de genes FOXO y TCF. GF: Growth factors. FOXO: Forkhead box O. LRP6/6: proteína relacionada con el receptor de LDL-5/6. Dvl: Disheveled. TCF: factor de transcripción específico de células T. -cat: -catenina. Complejo destructivo: GSK-3, CK-1 y pERK. Modificado de Jin T. The WNT signalling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51: 1771-1780.

incrementa los niveles de esclerostina no se han dilucidado aunque podría estar implicada la PTH.

En contraste con varios estudios en mujeres posmenopáusicas que demuestran una relación entre niveles de esclerostina y riesgo de fracturas, un estudio reciente en pacientes con DM1 indicó que aquellos pacientes con el tercil más elevado de esclerostina tenían un 81% menos riesgo de fracturas en comparación con el tercil más bajo.<sup>100</sup> Por otra parte, los niveles elevados de esclerostina se asociaron con fracturas vertebrales en pacientes con DM2, independientemente de la DMO y del remodelado óseo.<sup>45,101</sup>

El estrés oxidativo en los tejidos también contribuiría a los efectos deletéreos de la DM sobre el hueso. Se ha sugerido que el antagonismo de la señalización Wnt por el estrés oxidativo en progenitores mesenquimatosos desviaría la β-catenina del TCF-4 hacia Forkhead box O (FOXO) daría lugar a una menor osteoblastogénesis al desviar β-catenina de la señalización Wnt (Figura 5).<sup>101,102</sup>

### Conclusión

Existe evidencia creciente que demuestra que ambos tipos de diabetes tienen un efecto

negativo sobre el hueso dando lugar a un mayor riesgo de fractura. Aunque la hiperglucemia y la acumulación de AGE tendrían un papel preponderante, los diferentes mecanismos actuarían colectivamente para afectar la calidad ósea. Considerando estos datos, se sugiere una detección sistemática de osteoporosis en los pacientes con diabetes utilizando las normativas actuales de osteoporosis.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las fracturas pueden ocurrir con valores más altos de DMO, especialmente en pacientes con DM2. Un procedimiento sencillo consiste en interrogar a los pacientes con DM sobre sus antecedentes de fracturas. Es posible que la mitad de sus fracturas sean por fragilidad ósea y necesiten tratamiento antiosteoporótico. Finalmente, es fundamental lograr un control glucémico adecuado para reducir la incidencia de hipoglucemias y complicaciones microvasculares y macrovasculares y así el número de caídas y fracturas posteriores.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: mayo de 2018  
Aceptado: diciembre de 2018



## Referencias

1. IDF. Atlas de Diabetes. 8.<sup>a</sup> edición. 2017.
2. Ministerio de Salud de la Nación. 3.<sup>a</sup> Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. 2011.
3. International Osteoporosis Foundation. The global burden of osteoporosis: a fact sheet. Available at: <https://www.iofbonehealth.org/data-publications/fact-sheets/global-burden-osteoporosis>.
4. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, et al. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1317-28.
5. 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; 18:427-44.
6. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(6):1635-40.
7. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, et al. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 2007; 40(6):1595-601.
8. Dobnig H, Piswanger-Solkner JC, Roth M, et al. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9):3355-63.
9. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166(5):495-505.
10. Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29(2):301-9.
11. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, 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.
12. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al, and the Fracture Intervention Trial Research Group. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:241-9.
13. Cunha JS, Ferreira V M, Maquigussa E, et al. Effects of high glucose and high insulin concentrations on osteoblast function invitro. *Cell Tissue Res* 2014; 358:249-56.
14. Zayzafoon M, Stell C, Irwin R, et al. Extracellular glucose influences osteoblast differentiation and c-Jun expression. *J Cell Biochem* 2000; 79:301-10.
15. Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem* 2006; 99:411-24.
16. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest* 2014; 124:1-13.
17. Aguiari P, Leo S, Zavan B, et al. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. *Proc. Natl Acad Sci* 2008; 105:1226-31.
18. Won HY, Lee JA, Park ZS, et al. Prominent bone loss mediated by RANKL and IL-17 produced by CD4+ T cells in TallyHo/Jng J mice. *PLoS One* 2011; 256(3):e18168.
19. Xu F, Ye YP, Dong YH, et al. Inhibitory effects of high glucose/insulin environment on osteoclast formation and resorption in vitro. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33(2):244-9.
20. Inaba M, Terada M, Koyama H, et al. Influence of high glucose on 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced effect on human osteoblast-like MG-63 cells. *J Bone Miner Res* 1995; 10(7):1050-6.
21. Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, et al. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 23(1):43-54.
22. Gagnon C, Magliano DJ, Ebeling PR, et al. Association between hyperglycaemia and fracture risk in non-diabetic middle-aged and older Australians: a national, population based prospective study (AusDiab). *Osteoporos Int* 2010; 21(12):2067-74.
23. Viégas M, Costa C, Lopes A, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications* 2011; 25(4):216-21.
24. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, 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; 36:1619-28.
25. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24(7):1192-7.
  26. Hung YC, Lin CC, Chen HJ, et al. Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2017; 28(7):2053-60.
  27. Klein GL. Insulin and bone: recent developments. *World J Diabetes* 2014; 15;5(1):14-6.
  28. Yang J, Zhang X, Wang W, et al. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through erk and pi3k in mg-63 cells. *Cell Biochem Funct* 2010; 28(4):334-41.
  29. FulzeleK, DiGirolamo DJ, Liu Z, et al. Disruption of the insulin-like growth factor type 1 receptor in osteoblasts enhances insulin signaling and action. *J Biol Chem* 2007; 282:25649-58.
  30. Avnet S, Perut F, Salerno M, Sciacca L, Baldini N. Insulin receptor isoforms are differently expressed during human osteoblastogenesis. *Differentiation* 2012; 83:242-8.
  31. Wei J1, Hanna T, Suda N, et al. Osteocalcin promotes  $\beta$ -cell proliferation during development and adulthood through Gprc6a. *Diabetes* 2014; 63(3):1021-31.
  32. Ogata N, Chikazu D, Kubota N, et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest* 2000; 105:935-43.
  33. Ivaska KK, Heliövaara MK, Ebeling P, et al. The effects of acute hyperinsulinemia on bone metabolism. *Endocr Connect* 2015; 4(3):155-62.
  34. Blakytyn R, Spraul M, Jude EB. Review: The diabetic bone: A cellular and molecular perspective. *Int J Low Extrem Wounds* 2011; 10(1):16-32.
  35. Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A, et al. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002; 58(6):266-72.
  36. Hie M, Tsukamoto I. Increased expression of the receptor for activation of NF-kappaB and decreased runt-related transcription factor 2 expression in bone of rats with streptozotocin induced diabetes. *Int J Mol Med* 2010; 26:611-8.
  37. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11:455-9.
  38. Räkel A, Sheehy O, Rahme E, et al. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34(3): 193-205.
  39. Niu T, Rpsse CJ. The insulin-like growth factor-1 gene and osteoporosis: a critical appraisal. *Gene* 2005; 361:38-56.
  40. Rucker D, Ezzat S, Diamandi A, et al. IGF-I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community-dwelling men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:491-9.
  41. Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, et al. IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1884-91.
  42. McCarthy AD, Etcheverry SB, Cortizo, A. M. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta Diabetol* 2001; 38:113-22.
  43. Terada M, Inaba M, Yano Y, et al. Growth-inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone* 1998; 22:17-23.
  44. Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-1 is a marker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2011; 22:1191-8.
  45. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone* 2013; 56(2):355-62.
  46. Lundin H, Sääf M, Strender LE, et al. High serum Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1 (IGFBP-1) is associated with high fracture risk independent of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-I). *Calcif Tissue Int* 2016; 99(4):333-9.
  47. Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, et al. Gastric Inhibitory Polypeptide as an Endogenous Factor Promoting New Bone Formation after Food Ingestion. *Mol Endocrinol* 2006; 20:1644-51.



48. Westberg-Rasmussen S, Starup-Linde J, Hermansen K, et al. Differential impact of glucose administered intravenously or orally on bone turnover markers in healthy male subjects. *Bone* 2017; 97:261-6.
49. Jeon YK, Bae MJ, Kim JI, et al. Expression of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor during Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells. *Endocrinol Metab* 2014; 29:567-73.
50. Kim JY, Lee SK, Jo KJ, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life Sci* 2013; 92:533-40.
51. Iepsen EW, Lundgren JR, Hartmann B, et al. GLP-1 receptor agonist treatment increases bone formation and prevents bone loss in weight-reduced obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2909-17.
52. Nucho-Berenguer B, Portal-Núñez S, Moreno P, et al. Presence of a functional receptor for GLP-1 in osteoblastic cells, independent of the cAMP-linked GLP-1 receptor. *J Cell Physiol* 2010; 225:585-92.
53. Ramírez Stieben LA, Brance ML, Dobry R y col. Niveles de 25(OH)vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin síndrome metabólico. *Actual Osteol* 2017; 13(3):214-22.
54. Diaz VA, Mainous AG 3rd, Carek PJ, et al. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities. *J Am Board Fam Med* 2009; 22(5):521-7.
55. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1277-84.
56. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2008; 23:2018-24.
57. Thalassinos NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, et al. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med* 1993; 10:341-4.
58. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, et al. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 1990; 37:1522-7.
59. Yamamoto T, Ozono K, Miyauchi A, et al. Role of advanced glycation end products in a dynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:S161-S164.
60. De LC, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(11):1330-8.
61. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med* 2011; 124(11):1043-50.
62. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Aviles F, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2012; 27(2):294-300.
63. Premaor MO, Comim FV, Compston JE. Obesity and fractures. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(5):470-7.
64. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res* 2011; 6:30.
65. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, et al. Adiponectin and AMP kinase activator stimulate proliferation, differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *BMC Cell Biol* 2007; 8:51.
66. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112(12):1821-30.
67. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:49-53.
68. Herrera-Rangel AB, Aranda-Moreno C, Mantilla-Ochoa T, et al. Influence of the body mass index on the occurrence of falls in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obes Res Clin Pract* 2015; 9(5):522-6.
69. Yang Y, Hu X, Zhang Q, Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2016; 45(6):761-7.
70. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, 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.
71. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:265-73.



72. Jules J, Feng X. In vitro investigation of the roles of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 in murine osteoclastogenesis. *Methods Mol Biol* 2014; 1155:109-23.
73. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13:156-63.
74. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes* 2005; 54(Suppl 2):S114-S124.
75. Park JH, Park KH, Cho S, et al. Concomitant increase in muscle strength and bone mineral density with decreasing IL-6 levels after combination therapy with alendronate and calcitriol in postmenopausal women. *Menopause* 2013; 20:747-53.
76. Piccinin MA, Khan ZA Pathophysiological role of enhanced bone marrow adipogenesis in diabetic complications. *Adipocyte* 2014; 3:263-72
77. Patsch JM, Li X, Baum T, et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013; 28:1721-8.
78. Macgilchrist C, Paul L, Ellis BM, et al. Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010; 27:162-8.
79. Tanaka K, Kanazawa I, Sugimoto T. Elevated serum pentosidine and decreased serum IGF-1 levels are associated with loss of muscle mass in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016; 124(3):163-6.
80. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol* 2015; 174:115-24.
81. Wittrant Y, Gorin Y, Woodruff K, et al. High d(+)glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis. *Bone* 2008; 42(6):1122-30.
82. Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I, et al. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461(2):193-9.
83. Tsentidis C, Gourgiotis D, Kossiva L, et al. Higher levels of s-RANKL and osteoprotegerin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus may indicate increased osteoclast signaling and predisposition to lower bone mass: a multivariate cross-sectional analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27(4):1631-43.
84. Pater A, Sypniewska G, Pilecki O. Biochemical markers of bone cell activity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23:81-6.
85. Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling within and from osteocytes. *Bone* 2013; 54(2):244-9.
86. Voorzanger-Rousselot N, Goehrig D, Facon T, et al. Platelet is a major contributor to circulating levels of Dickkopf-1: clinical implications in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2009; 145(2):264-6.
87. Drake MT, Srinivasan B, Mödder UI, et al. Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11):5056-62.
88. Honasoge M, Rao AD, Rao SD. Sclerostin: recent advances and clinical implications. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(6):437-46.
89. Hie M, Iitsuka N, Otsuka T, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus decreases osteoblastogenesis associated with the inhibition of Wnt signaling through increased expression of Sost and Dkk1 and inhibition of Akt activation. *Int J Mol Med* 2011; 28(3):455-62.
90. Kim JH, Lee DE, Woo GH, et al. Osteocytic Sclerostin Expression in Alveolar Bone in Rats With Diabetes Mellitus and Ligature-Induced Periodontitis. *J Periodontol* 2015; 86(8):1005-11.
91. Pereira M, Gohin S, Lund N, et al. Sclerostin does not play a major role in the pathogenesis of skeletal complications in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2017; 28(1):309-20.
92. Yee CS, Xie L, Hatsell S, et al. Sclerostin antibody treatment improves fracture outcomes in a Type 1 diabetic mouse model. *Bone* 2016; 82:122-34.
93. Neumann T, Hofbauer LC, Rauner M, et al. Clinical and endocrine correlates of circulating sclerostin levels in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(5):649-55.
94. Tsentidis C, Gourgiotis D, Kossiva L, et al. Sclerostin distribution in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and



- correlation with bone metabolism and bone mineral density. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(4):289-99.
95. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1):234-41.
96. Daniele G, Winnier D, Mari A, et al. Sclerostin and Insulin Resistance in Prediabetes: Evidence of a Cross Talk Between Bone and Glucose Metabolism. *Diabetes Care* 2015; 38(8):1509-17.
97. Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10):3744-50.
98. Wang N, Xue P, Wu X, et al. Role of sclerostin and dkk1 in bone remodeling in type 2 diabetic patients. *Endocr Res* 2018; 43(1):29-38.
99. Lattanzio S, Santilli F, Liani R, et al. Circulating dickkopf-1 in diabetes mellitus: association with platelet activation and effects of improved metabolic control and low-dose aspirin. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(4).
100. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, et al. Bone Structure and Predictors of Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(3):928-36.
101. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(10):4030-7.
102. Jin T. The WNT signalling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51:1771-80.
103. Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol* 2007; 21:2605-14.