

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control and bone

Jakob Starup-Linde

Front Endocrinol 2013; 4:21.

Gabriela Picotto*

Bioquímica y Biología Molecular, INICSA (CONICET-UNC), Córdoba, Argentina.

Existen complicaciones tardías de la diabetes mellitus (DM) muy conocidas como lo son la neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, microangiopatía y nefropatía diabética. Sin embargo, el remodelado óseo y la integridad del esqueleto podrían estar también afectados; siendo la enfermedad ósea en estos pacientes una probable complicación colateral de la DM.

Dos meta-análisis realizados^{1,2} informaron un bajo valor de z-score de densidad mineral ósea (DMO) en pacientes diabéticos tipo 1 (T1D) y un alto z-score en pacientes diabéticos tipo 2 (T2D) en comparación con los controles. Sin embargo, los pacientes diabéticos tipo 2 tenían más fracturas que los controles no diabéticos, mientras que los diabéticos tipo 1 presentaban más fracturas de cadera que las esperadas de acuerdo a su bajo valor de z-score. Esto sugiere que el debilitamiento de las propiedades biomecánicas del hueso quedaría de alguna manera fuera del alcance de lo que puede evaluarse por una DMO. Esta alteración de la competencia biomecánica po-

dría deberse a alteraciones en el remodelado del hueso o en su matriz de colágeno, dado que la DMO refleja principalmente el contenido óseo de calcio.

Esta revisión está realizada a partir de los datos de la literatura obtenidos de distintas bases de datos (PubMed, Embase, Sinal, etc). Se incluyeron como marcadores de formación ósea a la osteocalcina (OC), fosfatasa alcalina ósea (BAP), fosfatasa alcalina (AP), osteoprotegerina (OPG), los propéptidos de colágeno (P1NP y P1CP), mientras que los de resorción ósea comprenden los telopéptidos de colágeno (NTX y CTX), fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), RANKL, piridolinas (PYR y DPD), hidroxiprolina (HP) y esclerostina (Scl). RANKL, OPG y Scl no son marcadores en un sentido estricto pero se incluyeron en este estudio dado que están fuertemente relacionados al recambio óseo. Sin embargo, los niveles de algunos de estos marcadores estarían influenciados por la dieta o por la regulación metabólica de los hidratos de carbono. Por ejemplo, la OC está asociada al fun-

* Correo electrónico: gpicotto@conicet.gov.ar



cionamiento de las células β y la sensibilidad a insulina y de esta manera, al control de la glucosa plasmática. Otros ejemplos similares son P1NP, CTX y RANKL. Tampoco podemos olvidarnos del metabolismo lipídico. La adiponectina estimula la proliferación y diferenciación de osteoblastos a la vez que decrece los niveles séricos de glucosa al aumentar la sensibilidad de las células a la insulina. La leptina por su parte, suprime la función de los osteoclastos *in vitro*. Esto conduce a preguntarse si los marcadores séricos de recambio óseo reflejan realmente lo que está sucediendo en el hueso.

El objetivo de esta revisión fue examinar la conexión entre DM y los marcadores óseos en muestras de pacientes y evaluar los posibles efectos de la DM sobre estos marcadores, estudiando diferencias y similitudes entre T1D y T2D. En general, el mayor problema que encontraron los autores es la falta de estudios histomorfométricos en humanos y la casi ausencia de búsqueda de correlación entre marcadores bioquímicos óseos y cambios reales en el hueso. Otro problema fue la falta de evaluación de la función renal que afecta a los marcadores y a la histomorfometría del hueso. Se resumen a continuación las observaciones principales:

1. T1D vs. controles:

Los valores de calcio sérico, AP, BAP, TRAP y Scl parecen no diferir a los controles. Los de OC serían más bajos en T1D y podrían disminuir aún más durante el crecimiento puberal. Esto implicaría que aquellos pacientes diagnosticados antes de la adultez nacieron con un crecimiento disminuido de los huesos que continuará en la edad adulta. La falta de asociación entre DMO y CTX sugiere que los procesos de formación y de resorción están acoplados en la T1D y que no afectarían a la DMO. Sin embargo la asociación negativa entre OC y HbA1c sugieren que la formación ósea podría estar debilitada por los altos niveles de glucosa. En relación a esto, se ha

corroborado que la fragilidad ósea es mayor cuando existe un mal control de la glucemia. Tampoco hay conclusiones claras con respecto al metabolismo del colágeno: los niveles de CTX estarían disminuidos mientras que los de NTX no serían diferentes a los controles. Sin embargo, los autores sugieren que esta disminución de CTX estaría relacionada negativamente a los niveles de HbA1c y por ello, el recambio óseo reducido durante el desarrollo puberal en T1D. Los altos niveles de glucosa no estarían vinculados al mecanismo por el cual disminuye la OPG, ya que OPG se relaciona positivamente con HbA1c.

2. T2D vs. controles:

La calcemia es normal y no correlaciona con los niveles de hemoglobina glicosilada o la DMO; es por lo tanto un marcador pobre del estatus óseo y de glucemia en T2D. Tampoco se encuentra afectado el eje PTH-calcitriol-calcitonina. Sin embargo hay una relación positiva entre PTH, TRAP y CTX, lo que sugiere que PTH induce la resorción ósea en T2D. Con respecto a los marcadores secretados por las células del hueso, los valores séricos de AP y BAP no se modifican, los de OC y TRAP se reducen y Scl aumenta, lo que en conjunto sugiere que T2D presenta un estado de bajo recambio óseo. OC y Scl tienden a correlacionar negativamente con los valores de hemoglobina glicosilada, lo que indicaría que el bajo turnover óseo y la osteopenia que aparecen en T2D podrían estar causadas por la glucemia elevada. Estas diferencias observadas podrían deberse también al tiempo o a la heterogeneidad de desarrollo de la T2D. La participación de adiponectina o leptina es incierta.

3. T1D vs. T2D:

La ausencia de diferencias en los marcadores de recambio óseo indican que ambos tipos de diabetes no son diferentes con respecto al metabolismo del hueso aunque se hayan encontrado valores séricos de Scl un

poco mayores en T2D, lo que sugiere que en este caso y no en T1D, los huesos estarían afectados por el antagonismo sobre la vía Wnt.

4. Otros factores:

Los autores destacan que estas observaciones podrían estar influenciadas por: a) la severidad de la DM que conlleva a neuropatía y nefropatía y que a su vez altera marcadores como PTH, P1NP u OC; b) una DM de larga data lleva a la supresión del recambio y al aumento de la fragilidad ósea, alterando más la resorción que la formación ósea; c) el bajo número de pacientes estudiado y su heterogeneidad en cuanto a edad, criterios de exclusión, duración de la enfermedad, etc. podrían afectar los datos de los marcadores óseos.

Conclusiones:

La aparente paradoja que se presenta cuando un paciente con T2D tiene altos niveles de Scl y aún así su DMO está aumentada, podría explicarse por mecanismos inflamatorios, lo que podría afectar también a los otros marcadores evaluados. Los altos valores de glucemia en pacientes con DM o el tiempo transcurrido desde el inicio de la diabetes resultarían en errores en la determinación de algunos de los marcadores de recambio óseo. Sin embargo, la diabetes parecería disociar específicamente los fenómenos de resorción y formación del hueso, lo que podría sugerir un desacoplamiento debido al mal manejo del metabolismo de glucosa, característico la DM.

Referencias

1. 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.
2. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009; 84:45-55.