

Expertos Invitados

INCREMENTO DEL RIESGO DE FRACTURAS EN PACIENTES CON DIABETES



Columnista Experto de SIIC
Dr. Peter Vestergaard

Senior registrar. Calcium metabolism, endocrinology., Aarhus, Dinamarca

Introducción

La diabetes mellitus (DBT) se asocia con una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) que conduce a osteoporosis e incremento¹ del riesgo de fracturas.² La patogenia es compleja³ y existen diferencias entre la DBT tipo 1 (DBT1) y la DBT tipo 2 (DBT2).³

La DBT se produce en presencia de una marcada alteración del equilibrio entre la secreción de insulina y la resistencia a la insulina (RI) (necesidad de insulina). Esto conduce a incremento del nivel de glucemia, que es la principal característica de la enfermedad. Por tanto, la DBT puede presentarse tanto con secreción de insulina reducida como aumentada. En breves conceptos, la DBT1 se caracteriza por pérdida de la producción endógena de insulina, mientras que la DBT2 se caracteriza por secreción de insulina inferior al requerimiento de insulina. Generalmente la RI está aumentada debido a la obesidad y la secreción de insulina se encuentra frecuentemente aumentada pero no a un nivel adecuado para los requerimientos. En estadios tardíos la secreción de insulina puede disminuir debido a la lesión de los islotes con células beta.

La patogenia de la osteoporosis y las fracturas en pacientes con DBT puede entonces relacionarse con:

- 1) El nivel aumentado de glucosa sanguínea y sus consecuencias metabólicas.
 - 2) La alteración de la secreción de insulina.
 - 3) Las complicaciones de la DBT (nefropatía, neuropatía retinopatía, arterioesclerosis, etc.).
- La DBT se vincula con disminución de la DMO y aumento del riesgo de fracturas. El incremento del riesgo de fracturas puede relacionarse con la disminución de la DMO, pero también con un riesgo aumentado de caídas, por ejemplo, debido a deterioro de la visión (tanto por cambios agudos de la visión asociados con variaciones de la glucemia –lo que altera la refracción en la lente– pero también debido a retinopatía), neuropatía y episodios de hipoglucemia. Esta revisión incluye una discusión de los diferentes factores patogénicos, el cambio de la DMO y la modificación del patrón de fracturas en pacientes con DBT1 y DBT2.

Patogenia de los cambios en el metabolismo óseo

La patogenia del metabolismo óseo alterado en la DBT se relaciona con:

- 1) Balance negativo de calcio
 - a. Aumento de la excreción urinaria de calcio^{1,4}
 - b. Alteración de la absorción intestinal de calcio³
- 2) Alteraciones del metabolismo de la vitamina D,^{5,6} en particular en pacientes con enfermedad renal⁷
- 3) Cambios en la síntesis y secreción de insulina⁸ e IGF⁹
- 4) Complicaciones de la DBT
 - a. Nefropatía con alteración del metabolismo del calcio, fósforo y vitamina D⁵

b. Neuropatía y microangiopatía¹⁰

c. Arteriosclerosis con reducción del aporte sanguíneo a los huesos.¹¹ También puede contribuir a la pérdida de hueso la alteración de la función endotelial¹²

5) Alteración de la glucosilación debido al nivel elevado de glucosa con cambios en el recambio óseo¹³

6) Alteración del peso corporal y obesidad, que conducen a alteraciones de los niveles séricos de estradiol.

Balance negativo de calcio

En pacientes con DBT1 se demostró un aumento de la excreción de calcio urinario.¹ La reducción de contenido mineral óseo en estos pacientes parece corresponder al exceso de excreción de calcio urinario.¹ El exceso del calcio excretado en orina se correlaciona con los niveles de glucemia y de glucosuria.¹ El aumento de la excreción de calcio por orina se relaciona con la diuresis osmótica inducida por la glucosuria y con cambios en la hemodinamia renal debido al exceso de prostaglandinas.⁴ Con la normalización de la glucemia disminuye la excreción urinaria de calcio,⁴ lo que podría indicar que la hiperglucemia, y la glucosuria resultante, es responsable de la pérdida de hueso a través del riñón.

Estos cambios en la excreción urinaria de calcio deberían ser iguales, en teoría, en la DBT1 y en la DBT2 con iguales niveles de glucemia y glucosuria.

La absorción intestinal de calcio en pacientes con DBT es tema de debate. Los estudios en animales señalan una disminución de la absorción,¹⁴ mientras que los resultados en seres humanos muestran que la absorción de calcio es normal¹⁵ o incluso está aumentada.¹⁶

Alteraciones en el metabolismo de la vitamina D

Diversos estudios han sugerido alteraciones del metabolismo de la vitamina D con una disminución de los metabolitos de la 24,25-dihidroxi-vitamina D.¹⁷

La obesidad en pacientes con DBT2 también puede contribuir a los bajos niveles de 1,25-dihidroxi-vitamina D, ya que las vitaminas liposolubles tienden a encontrarse bajas en los pacientes con elevada grasa corporal.¹⁸

En los pacientes con nefropatía diabética, el metabolismo de la vitamina D está alterado, así como el metabolismo del calcio y del fósforo. La excreción de fósforo es menor que la normal, lo que conduce a hiperfosfatemia, lo que a su vez deriva en hipocalcemia debido a la unión del calcio con el fósforo. La hipocalcemia induce hiperparatiroidismo secundario, que aumenta la resorción ósea. La elevación del fósforo también altera la mineralización ósea junto con las toxinas urémicas. La función renal disminuida conduce a disminución de la actividad alfa-1-hidroxilasa con disminución de la formación de 1,25-dihidroxi-vitamina D, que contribuye a la hipocalcemia y al hiperparatiroidismo secundario.

Alteraciones en los niveles de la hormona paratiroidea

A pesar de los factores que promueven el hiperparatiroidismo secundario, como el déficit de vitamina D y el incremento del riesgo de disminución de la función renal, se sugirió la existencia de hipoparatiroidismo funcional en estos pacientes,¹⁹ lo que podría contribuir a la disminución de la reabsorción de calcio en los riñones y a un bajo recambio óseo.

Cambios en los niveles de insulina y del factor de crecimiento similar insulina

La insulina y el factor de crecimiento similar insulina (IGF) son hormonas anabólicas. En personas normales los niveles séricos de insulina presentan correlación positiva con la DMO.²⁰ El IGF tipo 1 (IGF-1) sérico se asocia positivamente con la DMO de la columna y del antebrazo, independientemente del índice de masa corporal (IMC).²¹ Los niveles séricos de IGF son inferiores en pacientes con DBT1 que en controles sanos y en pacientes con DBT2. Esto puede indicar diferentes mecanismos patogénicos implicados en la pérdida de hueso en DBT1 y DBT2, ya que los pacientes con DBT1 son insulínopénicos y presentan niveles de IGF-1 reducidos, mientras que los pacientes con DBT2 suelen tener hiperinsulinemia y no presentan niveles reducidos de IGF-1. El IGF-1 está implicado en la pérdida de hueso relacionada con la edad en sujetos normales,²¹ que conduce a osteoporosis tipo II (osteoporosis senil) con predominio de fracturas a nivel de la cadera.²² Si los trastornos de la insulina e IGF fueran los únicos responsables de la osteoporosis en pacientes con DBT1 y DBT2 debería esperarse un exceso de fracturas de cadera en pacientes con

DBT1 pero no en aquellos con DBT2. Como se demuestra más adelante, los pacientes con DBT1 de hecho presentan un marcado incremento del riesgo de fractura de cadera, pero los pacientes con DBT2 también presentan incremento del riesgo de fracturas de cadera. Las diferencias en los niveles de insulina e IGF-1 podrían por tanto no ser los únicos factores para explicar las diferencias en el patrón de fracturas.

Complicaciones de la diabetes

Nefropatía con alteración del metabolismo del calcio, fósforo y vitamina D: Véase más arriba, donde se habla de metabolismo de la vitamina D.

Microangiopatía, neuropatía y retinopatía: Los pacientes con DBT1 y neuropatía presentan menor DMO en la columna, fémur y antebrazo.¹⁰ La disminución de la DMO puede deberse a reducción de la carga en la extremidad afectada por la neuropatía, como se observa en pacientes con lesión de la médula espinal.²³ No obstante, la disminución de la DMO también fue vista en sitios no afectados en forma directa por la carga de la extremidad inferior, como la columna y el antebrazo.¹⁰ La pérdida de mineral óseo en pacientes con neuropatía puede entonces estar relacionada con un proceso más general que involucra la microangiopatía, implicada en la patogenia de la neuropatía y retinopatía. Otros autores informaron disminución de la DMO en pacientes con microangiopatía,^{24,25} aunque no todos los autores comunicaron una disminución del contenido de mineral óseo con complicaciones microvasculares como la retinopatía.²⁶ La disminución de la DMO en la nefropatía, además de asociarse con alteraciones en los niveles de calcio, fósforo y parathormona, puede vincularse con microangiopatía.²⁷ El mecanismo exacto por el que la microangiopatía afecta al mineral óseo no está claro en detalle.

Ateroesclerosis y alteración de la función endotelial

Además de la microangiopatía mencionada más arriba, la macroangiopatía con ateroesclerosis puede también comprometer el flujo sanguíneo hacia las extremidades y, por tanto, los huesos.¹¹ Los pacientes con DBT están más predispuestos a la aterosclerosis que la población general y esto también puede contribuir a la disminución de la DMO. La función endotelial también ha sido relacionada con la DMO¹² y los pacientes con DBT pueden presentar alteraciones de la función endotelial.

Alteración de la glucosilación debido al elevado nivel de glucosa con modificación del recambio óseo

El nivel elevado de glucemia puede conducir a alteraciones de la glucosilación de varias proteínas y otros compuestos como la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Esto puede también afectar procesos vitales para el recambio óseo como la glucosilación del colágeno óseo,⁵ que conduce a disminución de la fuerza del colágeno, y por lo tanto del hueso, y resorción y formación ósea anormales.^{13,28-35} Estos productos finales de la glucosilación avanzada (AGE) y su receptor (RAGE) pueden estar implicados en la aparición de ateroesclerosis y microangiopatía diabética.¹³ La interacción AGE-RAGE activa el factor nuclear kappa B (NF-κB), que interactúa con citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión, todos los cuales pueden contribuir a la osteoporosis. La glucación puede reducir el entrecruzamiento del colágeno y por tanto reducir la mineralización y la competencia biomecánica ósea.²⁸ También interactúa con el funcionamiento de los osteoblastos y así reduce la formación de hueso.²⁹

Alteración del peso corporal y obesidad que conducen a alteraciones de los niveles séricos de estradiol

En la población general, un IMC aumentado se asocia con disminución del riesgo de fracturas.³⁶ Los sujetos con DBT1 suelen presentar peso normal o aun bajo peso, mientras que los sujetos con DBT2 suelen ser obesos. En teoría, esto debería implicar un IMC reducido y un incremento del riesgo de fractura en pacientes con DBT1 y un IMC aumentado y una reducción del riesgo de fractura en pacientes con DBT2. En la población general, gran parte de la modificación del riesgo de fractura asociado con elevado IMC se relaciona con una DMO aumentada,³⁶ por lo que luego del ajuste para DMO, la disminución en el riesgo de fractura con IMC creciente está ausente para un IMC > 25 kg/m².

La disminución del riesgo de fractura con IMC creciente ha sido relacionada con cambios en los niveles de estradiol,^{37,38} que tienden a ser superiores en los pacientes obesos debido a la

producción de estrógenos por el tejido adiposo.

Modificaciones de la DMO

DBT1: Existe consenso general respecto de la tendencia a menor DMO en la cadera, columna y antebrazo en pacientes con DBT1.^{1,3,10,24,39-43} Como se mencionó antes, las complicaciones de la DBT1 tienden a aumentar el déficit de la DMO.^{10,24}

En niños en crecimiento, la adquisición de la DMO tiende a ser más baja que lo esperado, con reducción del pico de masa ósea.⁴¹

Todos estos resultados concuerdan con la disminución esperada de la DMO por los factores fisiopatológicos mencionados arriba.

DBT2: Existe acuerdo general sobre una DMO normal a aumentada en pacientes con DBT2.^{3,43-52} El incremento observado puede estar relacionado con el mayor peso corporal, pero contradice los efectos negativos de los niveles de glucemia, metabolismo de la vitamina D, complicaciones de la DBT, etc., ya mencionados.

Cambios en el patrón de fractura

DBT1: La mayoría de los estudios señalan un incremento del riesgo de fracturas^{2,53,54} en relación con una DMO reducida e incremento del riesgo de caídas debido a alteraciones de la visión e hipoglucemia.^{2,55} Se demostró incremento del riesgo de fracturas (OR = 1.30, IC 95%: 1.16-1.46) luego del ajuste para factores de confusión como el empleo de insulina.²

Se informó un riesgo relativo de fracturas de cadera de 6.9 (IC 95%: 2.2-21.6) luego del ajuste para la edad, IMC y hábito de fumar,⁵³ y de 12.25, IC 95%: 5.05-29.7 luego del ajuste multivariado.⁵⁴ Un estudio que consideró el empleo de insulina junto con las complicaciones diabéticas y la comorbilidad como enfermedad cardiovascular mostró un riesgo relativo de fracturas de cadera algo inferior: 1.7, IC 95%: 1.31-2.21.²

Respecto de las fracturas de antebrazo, no se informó incremento del riesgo de fractura, mientras que parece observarse un incremento del riesgo de fracturas de columna (OR = 2.48, IC 95%: 1.33-4.62)² luego del ajuste para el empleo de insulina y otros factores de confusión. El aumento del riesgo de fractura de cadera fue mucho mayor en pacientes con DBT1 con complicaciones (RR = 17.4 con complicaciones oculares frente a 4.1 sin complicaciones oculares, RR = 31.6 con complicaciones renales frente a 4.5 sin complicaciones renales, RR = 32.6 con neuropatía frente a 4.6 sin neuropatía, RR = 28.6 con complicaciones cardiovasculares frente a 6.6 sin complicaciones cardiovasculares).

Pareciera entonces que parte del aumento del riesgo de fractura observado en la DBT1 podría estar relacionado con comorbilidades como enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y complicaciones de la DBT (retinopatía, nefropatía, neuropatía) más que con la DBT *per se*. El empleo de insulina también parece contrarrestar algo del incremento del riesgo de fractura.²

DBT2: La mayoría de los estudios mostraron un incremento del riesgo de fracturas.^{2,53,54,56,57}

El incremento del riesgo de fractura se demostró para las fracturas de cadera⁵⁸ y de antebrazo,² mientras que no resulta claro lo que ocurre con las fracturas vertebrales.² Debe enfatizarse que no todos los estudios pudieron mostrar incremento del riesgo de fractura en pacientes con DBT2.^{44,53,54,59,60}

El incremento del riesgo de fracturas contrasta con el incremento de la DMO y se especula con que las diferencias en la biomecánica ósea³ inducidas por la hiperglucemia pueden ser las responsables. Por otro lado, los factores no esqueléticos como las caídas también pueden ser responsables de este incremento del riesgo de fractura,⁶¹ y pueden quizá predominar sobre el efecto de la DMO en la DBT2.

Tanto en la DBT1 como en la DBT2, el riesgo de fractura es más elevado en sujetos con complicaciones como deterioro de la visión⁶² y nefropatía⁷ que en los pacientes sin dichas complicaciones. Como los pacientes con DBT2 pueden presentar complicaciones de la diabetes en contraste con los pacientes con DBT1, la frecuencia y gravedad de las complicaciones de la DBT2 pueden tal vez ser superiores que en la DBT1, y esto podría explicar parte de la diferencia en el patrón de fractura a pesar de una DMO algo mayor. Además, la DMO más elevada en combinación con las complicaciones puede explicar por qué el riesgo relativo de fractura es aparentemente menor en la DBT2 que en la DBT1.

Efectos del tratamiento

El tratamiento con insulina mejora la excreción incrementada de calcio por orina⁴ y de este modo contrarresta el equilibrio negativo de calcio. El tratamiento con insulina se asocia con una reducción significativa limítrofe del riesgo de fractura, mientras que el tratamiento con metformina y sulfonilureas se asocia con reducción significativa del riesgo de fractura.² La interpretación de esto puede ser que la medicación antidiabética revierte los efectos perjudiciales de la diabetes. El potencial para reducir fracturas sólo pudo ser demostrado en sitios óseos donde se observó un incremento del riesgo de fractura, pero no en todos los huesos (antebrazo) donde no se observó incremento del riesgo relativo de fractura.² La razón por la que no hubo reducción significativa del riesgo de fractura con insulina podría ser que la insulina se emplea principalmente en DBT1 que se asocia con insulinopenia absoluta, mientras que en la DBT2, la secreción de insulina todavía está presente. Podría por tanto ocurrir que en la DBT1 el tratamiento con insulina puede no ser completamente capaz de lograr normoinsulinemia. En contraste, en la DBT2 la euglucemia puede alcanzarse mediante el tratamiento con drogas antidiabéticas orales en presencia de secreción de insulina.

También se planteó la hipótesis de que la metformina podría intervenir en la prevención de la glucosilación anormal del colágeno óseo y de este modo prevenir la reducción en la competencia biomecánica del hueso.¹³

BIBLIOGRAFÍA

1. McNair P, Madsbad S, Christensen MS, Christiansen C, Faber OK, Binder C et al. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol* 1979; 90:463-72.
2. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48:1292-9.
3. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:196-204.
4. Raskin P, Stevenson MRM, Barilla DE, Pak CYC. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol* 1978; 9:329-35.
5. Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:155-60.
6. Storm TL, Sørensen OH, Lund Bj, Lund Bi, Christiansen JS, Andersen AR et al. Vitamin D metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metab Bone Dis & Rel Res* 1983; 5:107-10.
7. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67:1218-22.
8. Thraikill 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:E735-E745.
9. Dunger DB, Acerini CL. IGF-I and diabetes in adolescence. *Diabetes Metab* 1998; 24:101-7.
10. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:827-31.
11. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12:283-9.
12. Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, Tsuda M, Kodama I, Yoshizumi M et al. Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2004; 176:387-92.
13. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Medical Hypotheses* 2005; 65:1013-5.
14. Wood RJ, Allen LH, Bronner F. Regulation of calcium metabolism in streptozotocin-induced diabetes. *Am J Physiol* 1984; 247:R120-R123.
15. Heath III H, Lambert PW, Service FJ, Arnaud SB. Calcium homeostasis in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:462-6.
16. Witt MF, White NH, Santiago JV, Seino Y, Avioli LV. Use of oral calcium loading to characterize the hypercalciuria of young insulin-dependent diabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:94-100.
17. Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Nielsen B, Madsbad S. Vitamin D metabolites in diabetic patients: decreased serum concentration of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42:487-91.
18. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-9.
19. McNair P, Christensen MS, Madsbad S, Christiansen C, Transbol I. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 96:81-6.
20. Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW, Stapleton J. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol* 1993; 265:E655-E659.
21. Vestergaard P, Hermann AP, Ørskov H, Mosekilde L. Effect of sex hormone replacement on the insulin-like growth factor system and bone mineral: A cross-sectional and longitudinal study in 595 perimenopausal women participating in the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2286-90.
22. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL, Mazess RB et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging: differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982; 70:716-23.
23. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998; 36:790-6.
24. Muñoz Torres M, Jodar E, Escobar Jiménez F, López Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray

- absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996; 58:316-9.
25. Mathiassen B, Nielsen S, Johansen JS, Hartwell D, Ditzel J, Rodbro P et al. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetic patients with microvascular complications. *J Diabet Complications* 1990; 4:145-9.
26. McNair P, Christensen MS, Christiansen C, Madsbad S, Transbol I. Is diabetic osteoporosis due to microangiopathy? *Lancet* 1981; 1:1271.
27. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jacobsen P, Rossing K, Parving HH, Nielsen PK et al. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in male insulin-dependent diabetic patients. *Diabet Med* 1997; 14:1038-43.
28. Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006.
29. Hein G, Weiss C, Lehmann G, Niwa T, Stein G, Franke S. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:101-4.
30. Viguier-Carrin S, Garnerio P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int* 2006; 17:319-36.
31. Odetti P, Rossi S, Monacelli F, Poggi A, Cirigliano M, Federici M et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:710-7.
32. Hein G, Wiegand R, Lehmann G, Stein G, Franke S. Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:1242-6.
33. Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Horie K, Maeda K, Kurokawa K et al. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:260-70.
34. Miyata T, Kawai R, Taketomi S, Sprague SM. Possible involvement of advanced glycation end-products in bone resorption. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 5:54-7.
35. Gundberg CM, Anderson M, Dickson I, Gallop PM. "Glycated" osteocalcin in human and bovine bone. The effect of age. *J Biol Chem* 1986; 261:14557-61.
36. 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. *Osteoporosis Int* 2005; 16:1330-8.
37. Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1833-43.
38. Van Beresteijn ECH, Van Laarhoven JPRM, Smals AGH. Body weight and/or endogenous estradiol as determinants of cortical bone mass and bone loss in healthy early postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1992; 127:226-30.
39. Forst T, Pfutzner A, Kann P, Schehler B, Lobmann R, Schafer H et al. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995; 12:874-9.
40. Kayath MJ, Dib SA, Vieiaa JG. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1994; 8:97-104.
41. Moyer-Mileur LJ, Dixon SB, Quick JL, Askew EW, Murray MA. Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004; 145:662-9.
42. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, Tran AD, Ogelsby GW, Brouhard BH et al. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1992; 120:541-5.
43. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1196-200.
44. De Liefde II, Van der KM, De Laet CE, Van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporosis Int* 2005; 16 :1713-20.
45. Dennison EM, Syddall HE, Aihie SA, Craighead S, Phillips DI, Cooper C. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased axial bone density in men and women from the Hertfordshire Cohort Study: evidence for an indirect effect of insulin resistance? *Diabetologia* 2004; 47:1963-8.
46. Maugeri D, Panebianco P, Destro G, Tropea S, Rizzo A, Carnazzo G et al. Senile diabetes and bone mineral density. *Arch Gerontol Geriatr* 1995; 20:241-8.
47. Pérez Castrillón JL, De Luis D, Martín Escudero JC, Asensio T, Del Amo R, Izaola O. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 2004; 18:317-21.
48. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Tylavsky FA, Feingold KR, Resnick HE et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J Bone Miner Res* 2005; 20:596-603.
49. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Zmuda JM et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: the health, aging, and body composition study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1084-91.
50. Van Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995; 122:409-14.
51. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993; 14:29-33.
52. Weinstock RS, Golland RS, Shane E, Clemens TL, Lindsay R, Bilezikian JP. Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus. *J Bone Mineral Res* 1989; 4:97-101.
53. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42:920-5.
54. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24:1192-7.
55. Nabarro JD. Compression fractures of the dorsal spine in hypoglycaemic fits in diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291:1320.
56. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:32-8.
57. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1612-7.
58. Cortés Sancho R, Pérez Castrillón JL, Martín Escudero JC, Iglesias S, Alvarez Manzanares P, Ramos R. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1778-9.
59. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fonnebo V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* 2005; 1-6.
60. Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, Olszynski WP, Ioannidis G, Berger C et al. Associations among disease

conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2003; 18:784-90.

61. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:1157-62.

62. Ivers RQ, Mitchell P, Cumming RG, Peduto AJ. Diabetes and risk of fractures - the Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001; 24:1198-203.

Trabajos Distinguidos, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada