

Expertos Invitados

EL ALENDRONATO CONSERVA LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LAS MUJERES DIABÉTICAS DE EDAD AVANZADA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Tadasu Ikeda

Professor, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

Introducción

Algunos estudios prospectivos recientes comunicaron que la diabetes mellitus tipo 2 (DBT 2) constituye un factor de riesgo para las fracturas de fémur, húmero proximal y pie, en las mujeres de edad avanzada.¹ También se informó que las mujeres posmenopáusicas que sufren diabetes presentan incremento del riesgo de fractura de cadera, ya que la probabilidad de lesión incidente es 1.7 veces mayor en las mujeres con DBT 2 que en aquellas que no son diabéticas.² Tales estudios indican que la prevención de las fracturas debe considerarse como parte del tratamiento de la DBT en las mujeres arias.

Numerosos trabajos mostraron que el agente contra la resorción ósea alendronato, un potente aminobifosfonato, aumenta la densidad mineral ósea (DMO) a nivel del fémur y la columna vertebral, y disminuye la incidencia de fracturas secundarias a osteoporosis en personas ancianas de sexo femenino.³⁻⁵ En un estudio previo, comunicamos que el tratamiento con alendronato, durante 1 año, tuvo repercusión clínica en mujeres posmenopáusicas con baja DMO y DBT 2.⁶ Keegan y col. informaron que la administración de ese fármaco se asoció, luego de 3 años, con un incremento de la DMO en todas las localizaciones estudiadas, que incluyó aumento del 6.6% a nivel de la columna lumbar y 2.4% en la cadera, en ancianas con DBT 2.⁷ Sin embargo, en ese estudio, las características de las personas diabéticas no estuvieron claras y no se examinaron los efectos del alendronato sobre el control de la glucemia. El objetivo del presente ensayo fue precisar el efecto de dicho agente terapéutico sobre los cambios en un marcador bioquímico de la resorción ósea, el telopéptido N urinario (NTx), y sobre la DMO radial, en mujeres posmenopáusicas con DBT 2, tratadas durante 36 meses.

Materiales y métodos

Sujetos

El presente estudio incluyó 26 mujeres posmenopáusicas, con DBT 2 y edad entre 59 y 80 años. Los criterios de inclusión fueron: 1) mujeres posmenopáusicas con diabetes de por lo menos 10 años de evolución, 2) valor de los productos urinarios del telopéptido N del colágeno tipo 1 (NTx) superior a 40 nmol equivalentes de colágeno óseo (ECO)/mmol creatinina (Cr) y, 3) DMO radial inferior a 0.4 g/cm². Se excluyeron las participantes potenciales con antecedentes de cualquier enfermedad que afectara el metabolismo del hueso (por ejemplo, insuficiencia renal, microalbuminuria [> 30 mg/g creatinina], insuficiencia hepática, neoplasia activa, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo o síndrome de malabsorción), o que hubieran recibido tratamiento para la osteoporosis con terapia de sustitución hormonal o calcitonina. También fueron excluidas las mujeres tratadas con diuréticos. La diabetes se mantuvo estabilizada y se obtuvo el consentimiento informado de las participantes. De manera aleatoria, 13 mujeres (con edad promedio de 69.7 ± 8.8 años y duración de la diabetes de 13.3 ± 3.9 años) recibieron alendronato

sódico (Banyu Pharma Co., Osaka, Japón), por vía oral, en dosis de 5 mg, 1 vez por día, 30 minutos antes del desayuno. Otras 13 mujeres diabéticas, apareadas por edad (con edad promedio de 70.8 ± 7.3 años y duración de la diabetes de 12.5 ± 2.3 años), no tratadas con alendronato, fueron incluidas como grupo de control. El ensayo terapéutico duró 36 meses, durante los cuales las participantes continuaron con su tratamiento habitual contra la diabetes, es decir, dieta, hipoglucemiantes orales o insulina. La dosificación se modificó oportunamente en varias personas, para obtener mejor control de la glucemia. Las características clínicas de las participantes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de las participantes

	Alendronato (n=13)	Control (n=13)
Edad (años)	69.7±8.8 (59-81)	70.8±7.3 (59-81)
IMC (kg/m²)	23.6±4.4	24.0±3.0
Tratamiento de la diabetes		
Dieta	3	2
HO	5	6
Insulina	5	5
HbA1c (%)	7.8±1.6	7.9±1.5
Duración	13.3±3.9	12.5±2.3
NTx urinario	73.1±33.3	63.2±20.4
(nmol ECO/mmol Cr)		
DMO (g/cm²)	0.289±0.052	0.295±0.047

HO: hipoglucemiantes orales, DMO: densidad mineral ósea

Marcadores bioquímicos

Con posterioridad al ayuno nocturno, se recolectó orina de la segunda micción, durante 2 horas. Todas las muestras se congelaron a -20°C . Mediante pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas⁸ se midieron los productos urinarios del telopéptido N del colágeno tipo 1 (NTx, nmol equivalentes de colágeno óseo [ECO]/mmol creatinina [Cr]).

Densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea (DMO, g/cm²) se midió a nivel del radio, mediante absorciometría por rayos X de doble nivel de energía, al inicio del estudio, a los 12, a los 24 y a los 36 meses.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como el promedio \pm desvío estándar (DE). Se realizaron análisis de varianza para múltiples mediciones, la prueba t de Student de dos muestras apareadas y análisis no paramétricos (prueba de Wilcoxon) para evaluar la variabilidad interpersonal e intrapersonal del NTx y la DMO radial. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

Características de las participantes

Los detalles de las participantes se presentan en la Tabla 1. No hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos en relación con la edad, el índice de masa corporal, la duración de la diabetes, el tipo de tratamiento para dicha enfermedad, los valores de HbA_{1c}, el NTx urinario o la DMO radial al inicio del estudio.

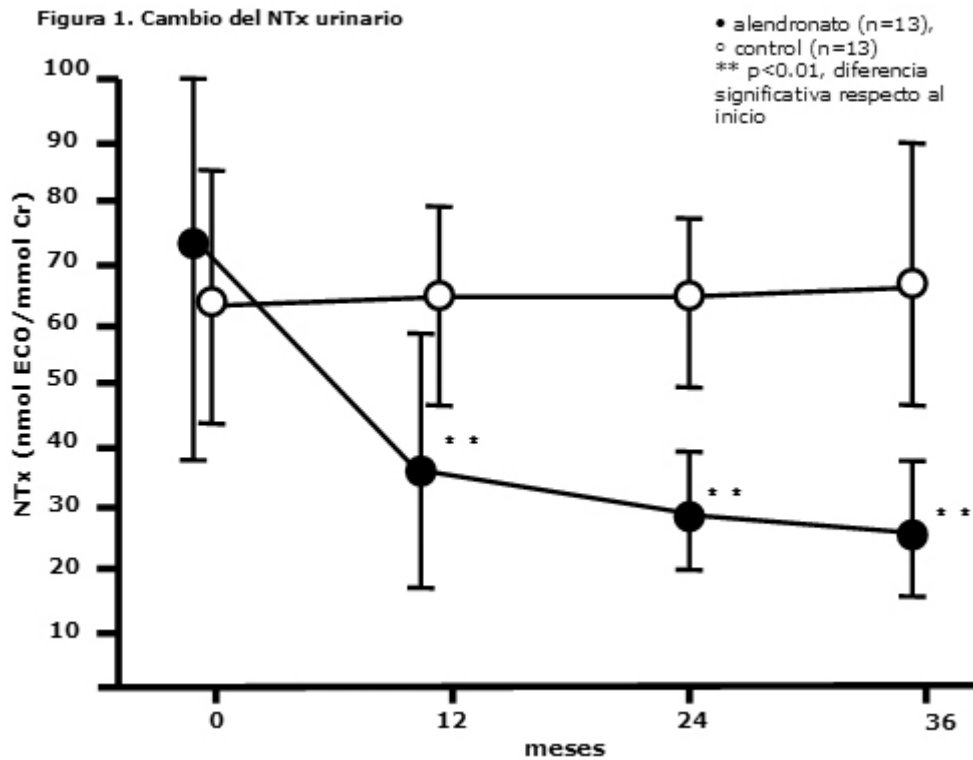
El alendronato fue bien tolerado por todas las pacientes. Durante la administración de dicho fármaco no se detectaron alteraciones de la función renal o hepática en las pruebas de laboratorio.

Control de la glucemia

El valor basal de la HbA_{1c} fue 7.8% ± 1.6%, y 7.9% ± 1.5%, en el grupo que recibió alendronato y en el de control, respectivamente. El control de la glucemia se mantuvo estable durante el período de estudio y el nivel de HbA_{1c} no varió notablemente en ambos grupos, a los 36 meses (7.9% ± 1.5% y 7.8% ± 1.6%, respectivamente).

Cambio en el NTx urinario

Tal como se muestra en la Figura 1, los valores basales del NTx correspondieron a 73.1 nmol ECO/mmol Cr ± 12.9 nmol ECO/mmol Cr, y 63.2 nmol ECO/mmol Cr ± 20.4 nmol ECO/mmol Cr, en las mujeres tratadas con alendronato y en los controles, respectivamente. No hubo ninguna diferencia significativa entre ambos grupos.

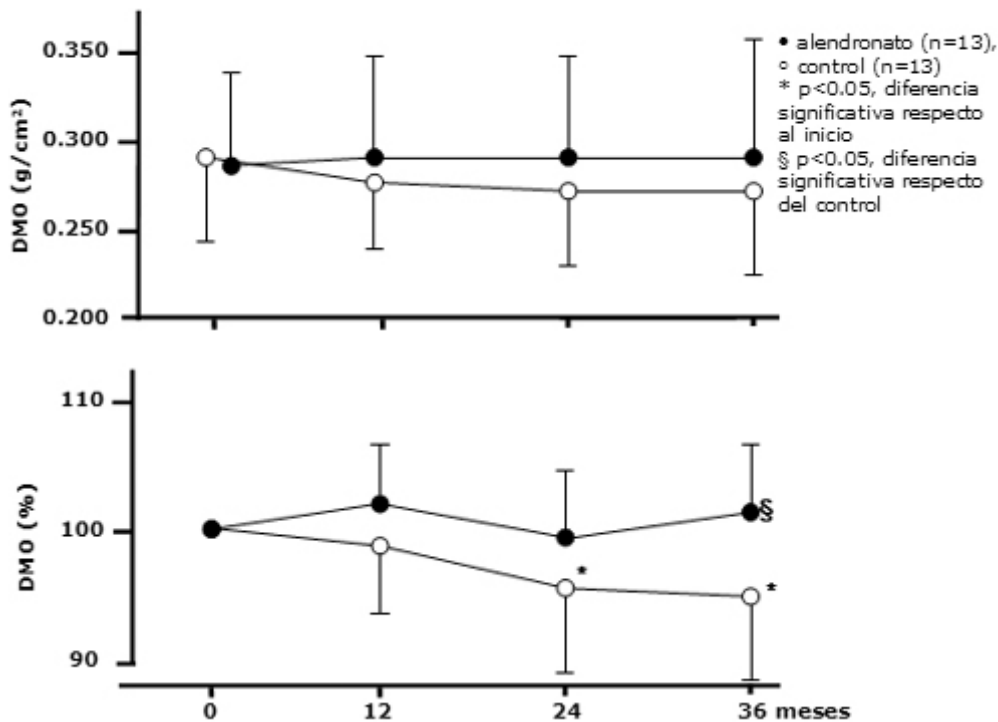


Luego de la administración del alendronato, el NTx urinario disminuyó significativamente ($p < 0.0001$) hasta valores de 27.7 nmol ECO/mmol Cr ± 12.7 nmol ECO/mmol Cr, en las participantes que recibieron el fármaco. Dicho parámetro no se modificó en los sujetos controles, después de 36 meses (78.0 nmol ECO/mmol Cr ± 20.5 nmol ECO/mmol Cr).

Cambio en la DMO radial

Según lo graficado en la Figura 2, los niveles basales de la DMO radial fueron 0.289 g/cm² ± 0.052 g/cm², y 0.295 g/cm² ± 0.047 g/cm², en los sujetos tratados con alendronato y en los controles, respectivamente. No hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos.

Figura 2. Cambio de la densidad mineral ósea



En las mujeres que recibieron el alendronato, la DMO radial correspondió a $0.294 \text{ g/cm}^2 \pm 0.056 \text{ g/cm}^2$ a los 12 meses, a $0.290 \text{ g/cm}^2 \pm 0.062 \text{ g/cm}^2$ a los 24 meses y a $0.295 \text{ g/cm}^2 \pm 0.062 \text{ g/cm}^2$ a los 36 meses; en las del grupo control, los respectivos valores fueron $0.291 \text{ g/cm}^2 \pm 0.051 \text{ g/cm}^2$ a los 12 meses, $0.281 \text{ g/cm}^2 \pm 0.052 \text{ g/cm}^2$ a los 24 meses y $0.280 \text{ g/cm}^2 \pm 0.055 \text{ g/cm}^2$ a los 36 meses. De acuerdo con el cambio porcentual, este parámetro disminuyó significativamente ($p < 0.05$) en las mujeres controles, a niveles del $95.2\% \pm 7.2\%$ a los 24 meses y $95.0\% \pm 7.8\%$ a los 36 meses. Por el contrario, no hubo variación trascendente en las pacientes tratadas con el alendronato, a los 36 meses ($101.5\% \pm 5.8\%$). Al término del estudio, el descenso porcentual de la DMO radial fue significativamente mayor en el grupo de control ($p < 0.05$) que en las mujeres que recibieron tratamiento.

Correlación entre el descenso del NTx urinario y el incremento de la DMO radial

No hubo ninguna correlación significativa entre la disminución del NTx en orina y el aumento de la DMO a nivel radial.

Discusión

Numerosos investigadores informaron que la masa ósea es mayor en los pacientes con DBT 2.^{9,10} Por el contrario, otros autores comunicaron que los individuos diabéticos tienen menor densidad ósea que los controles sin esa enfermedad;^{11,12} en consecuencia, los resultados acerca de la densidad ósea en las personas con DBT 2 son contradictorios. No obstante, algunos estudios prospectivos recientes comunicaron que la DBT 2 constituye un factor de riesgo de fracturas óseas en las mujeres de edad avanzada, y que las pacientes diabéticas posmenopáusicas tienen un riesgo 1.7 veces mayor de fractura de fémur incidente que aquellas que no presentan diabetes.^{1,2} Este hecho indica la necesidad de prevenir las fracturas como parte del tratamiento de la diabetes en las mujeres, especialmente después de la menopausia.

En el presente estudio, la DMO a nivel radial disminuyó significativamente en los controles, a los 24 meses y a los 36 meses. Este resultado concuerda con el informe de Keegan y col.⁷ En nuestro estudio, el tratamiento con alendronato redujo de modo significativo el NTx urinario, un marcador bioquímico de resorción ósea, y limitó la pérdida de la DMO radial, a los 36 meses. Tal resultado confirma que el alendronato es una opción disponible para mejorar el recambio óseo en las mujeres posmenopáusicas con DBT 2. Keegan y col. expresaron que el tratamiento con ese fármaco, durante 3 años, se asoció con aumento de la DMO (del 6.6% en la columna lumbar y del

2.4% en el fémur) en mujeres con DBT 2.⁶ La divergencia entre ese estudio y el presentado aquí, puede deberse a diferencias en el método experimental, ya que el parámetro examinado en este último fue la DMO radial; también puede relacionarse con distinto estado de la diabetes entre los sujetos de estudio.

Una cantidad de investigaciones comunicaron que el NTx urinario es un indicador más específico de la resorción ósea en pacientes tratados con bifosfonatos, en comparación con otros marcadores.^{13,14} Un trabajo comunicó que los cambios en el NTx urinario posteriores al tratamiento predijeron la mejoría de la densidad mineral ósea en mujeres ancianas y que la disminución porcentual del NTx urinario mostró la asociación de mayor significación con el aumento a largo plazo de la DMO.¹⁵ Garnero y col. hallaron relación entre los cambios en marcadores bioquímicos a los 6 meses y el incremento de la DMO en la columna vertebral a los 2 años, en mujeres posmenopáusicas tratadas con bifosfonatos.¹⁶ Se informó que los individuos con el mayor descenso de los productos urinarios del colágeno (del 65% o más) mostraron la recuperación de mayor magnitud en la densidad ósea radial.¹⁵ En el presente estudio no se observó correlación significativa entre la disminución del NTx urinario y el aumento de la DMO a nivel radial. Tal diferencia puede deberse al pequeño tamaño de la muestra.

En el ensayo aquí descrito, el tratamiento de mujeres diabéticas con alendronato redujo de manera significativa el NTx urinario, en 60%, y limitó la disminución de la DMO radial luego de 36 meses, mientras que este último parámetro mostró un descenso notable, del 5%, en los controles. Se informó que la disminución del 70% en los marcadores de resorción ósea, como parte del recambio tisular óseo, reduciría el riesgo de fractura en 40%, y que por cada incremento del 1% de la DMO vertebral después de 1 año de tratamiento, el riesgo de fracturas no vertebrales disminuye 8% en las mujeres posmenopáusicas.¹⁷ Tales resultados, junto con los del presente estudio, sugieren que podría anticiparse que la administración de alendronato limitara la disminución de la DMO y redujera la probabilidad de fracturas en las mujeres posmenopáusicas con DBT 2. Nuestro trabajo no contó con el tamaño suficiente para examinar resultados relativos a las fracturas. Se requieren investigaciones adicionales para determinar si este hallazgo se asocia con mejoría de la DMO en otras localizaciones óseas y permite disminuir la frecuencia de fracturas.

Finalmente, las participantes mantuvieron niveles estables de hemoglobina glucosilada durante el transcurso del estudio, aunque el tratamiento para la diabetes se modificó levemente en varios sujetos. Este hecho sugiere que la administración de alendronato no altera la modalidad de terapia de la diabetes ni el perfil de la glucemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:29-31, 2001.
2. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fracture in postmenopausal women. *Diabetes Care* 24:1192-1197, 2001.
3. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of treatment with oral alendronate on bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333:1437-1443, 1995.
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Fracture intervention trial research group : Randomised trial of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348:1535-1541, 1996.
5. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E et al. For the alendronate osteoporosis treatment study groups prevention of nonvertebral fractures by alendronate: A meta-analysis. *JAMA* 277:1159-1164, 1997.
6. Ikeda T, Manabe H, Iwata K. Clinical significance of alendronate in postmenopausal type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 30:355-358, 2004.
7. Keegan THM, Sellmeyer DE, Schwartz AV, Kelsey JL, Bauer DC. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women. *The Fracture Intervention Trial. Diabetes Care* 27:1547-1553, 2004.
8. Hanson DA, Weis ME, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: Quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 7:1251-1258, 1992.
9. Johnston CC, Hui SL, Longcope C. Bone mass and sex steroid concentrations in postmenopausal Caucasian diabetics. *Metabolism* 34:544-550, 1985.
10. Van Daele PLA, Stolck RP, Burger H et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 122:409-414, 1995.
11. Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V, Mussetta M, Salomono G, Molinatti GM. Osteoporosis in type I diabetes. *Acta Diabetol Lat* 24:305-310, 1987.
12. Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 6:735-738, 1993.
13. Rosen HN, Dresner-Pollak R, Moses AC et al. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 54:26-29, 1994.

14. Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J Bone Miner Res* 10: 641-649, 1995.
15. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsay L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: A randomised clinical trial. *J Bone Mineral Res* 13: 1431-1438, 1998.
16. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1693-1700, 1994.
17. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reduction in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1586-1592, 2002.

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