

## Riesgo de fractura osteoporótica en una paciente con diabetes mellitus tipo 2; a propósito de un caso

Daniel Martínez-Laguna

Centro de Atención Primaria Sant Martí de Provençals. Institut Català de la Salut. Grupo de Investigación GREMPAL-Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol. Barcelona

Acude a nuestra consulta una paciente de 71 años para el control de sus patologías crónicas. Como antecedentes patológicos personales destacan:

- Hipertensión arterial esencial desde hace ocho años; actualmente en tratamiento con 20 mg de enalapril. Presenta un buen control de las cifras tensionales.
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticada hace 12 años y tratada con metformina (850 mg/12 h) e insulina glargina (24 UI). Como complicaciones asociadas a la DM2 presenta una retinopatía no proliferativa moderada y neuropatía sensitivomotora en extremidades inferiores. En la última analítica mostraba una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) del 7,8 %.
- Hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina (50 µg/día).
- Artrosis de predominio en manos y rodillas que precisa de analgesia de rescate.
- Cataratas seniles en ambos ojos intervenidas hace tres años.

La paciente viene a nuestra consulta a recoger la última analítica, en la que destaca un peor control metabólico, con una HbA<sub>1c</sub> del 8,1 %. En estos últimos meses ha aumentado 2 kg (peso actual: 76 kg; talla: 1,56 m; índice de masa corporal: 31,2 kg/m<sup>2</sup>). La paciente nos comenta que su hija de 50 años ha padecido una fractura de húmero y el médico de esta le ha comentado que debemos descartar una posible osteoporosis.

Realizando una anamnesis dirigida, la paciente ya nos explica que su hermana se fracturó la cadera. Ella nunca ha padecido ninguna fractura, no es fumadora ni consume alcohol de forma habitual. Presentó la menopausia a los 52 años, no ha perdido altura en los últimos años ni ha padecido un dolor lumbar persistente y no muestra un peso bajo (índice de masa corporal  $\leq$  19 kg/m<sup>2</sup>). Ante la insistencia de la paciente decidimos solicitar una densitometría.

En la siguiente visita la paciente nos trae la densitometría que le hemos solicitado. En la columna lumbar presenta una puntuación T de -2,0, y en el cuello de fémur, una puntuación T de -2,1. Frente a estos valores, descartamos la presencia de una osteoporosis y recomendamos a nuestra paciente

que realice una dieta equilibrada con un correcto aporte de calcio y que salga a pasear en las horas de sol.

A los siete meses acude a nuestra consulta la hija de nuestra paciente para explicarnos que está ingresada realizando una convalecencia porque hace dos semanas se cayó en casa y presentó una fractura de cadera.

Ante esta situación nos surge una serie de dudas:

- ¿Realizamos una correcta evaluación del riesgo de fractura de nuestra paciente?
- ¿Los pacientes con DM2 presentan más riesgo de fractura que la población general?
- En caso de presentar un mayor riesgo, ¿existen unos factores de riesgo específicos?
- ¿Los tratamientos antidiabéticos tienen algún efecto sobre el metabolismo óseo?

### EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

A la hora de decidir a qué pacientes debemos tratar para prevenir una fractura osteoporótica debemos hacer una valoración previa de los factores de riesgo (tabla 1). Esta valoración puede ser cualitativa (en función del número de factores de riesgo presentes) o cuantitativa (mediante el uso de escalas de riesgo).

La reciente guía de actualización de osteoporosis del Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria recomienda en pacientes con más de 65 años y osteopenia densitométrica no tratar en general, aunque aconseja considerar el tratamiento en esta situación en función del número de factores de riesgo presentes.

En el caso que nos ocupa los factores de riesgo presentes son el sexo femenino, la edad por encima de 65 años y los antecedentes familiares de fractura en hermana e hija. Frente a esta situación se nos hace difícil tomar una decisión y optamos por

**Tabla 1.** Factores de riesgo de fractura osteoporótica

Factores mayores	Factores moderados
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fractura previa por fragilidad</li> <li>• Antecedente (padres o hermanos) de fractura de cadera</li> <li>• Edad <math>\geq</math> 65 años</li> <li>• IMC <math>\leq</math> 19 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Tratamiento con corticoides orales</li> <li>• Fallo ovárico primario no tratado</li> <li>• Caídas en el último año</li> <li>• Hiperparatiroidismo</li> <li>• Trastorno de conducta alimentaria</li> <li>• Malnutrición crónica, malabsorción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo de alcohol &gt; 3 UBA/día</li> <li>• Fumador actual</li> <li>• Diabetes mellitus tipo 1</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Hipertiroidismo</li> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Menopausia temprana (entre 40 y 45 años)</li> </ul>

IMC: índice de masa corporal; UBA: unidad básica de alcohol.

evaluar el riesgo absoluto de fractura a los 10 años utilizando la herramienta FRAX<sup>®</sup> (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Obtenemos un riesgo de fractura principal a los 10 años del 4,9 % y de fractura de fémur del 1,4 %. Aunque no existe una recomendación generalizada sobre el uso de FRAX<sup>®</sup> en España (debido a que diferentes estudios de validación en cohortes españolas apuntan a una infraestimación del riesgo de fractura<sup>1,2</sup>), si consideramos los puntos de corte recomendados en la calibración de FRAX<sup>®</sup> en la cohorte FRIDEX<sup>3</sup> estaríamos frente a una paciente de riesgo bajo, por lo que deberíamos únicamente recomendar estilos de vida saludable. Cabe comentar que algún estudio pone de manifiesto una infraestimación del riesgo de fractura calculado por FRAX<sup>®</sup> en pacientes diabéticos<sup>4</sup>.

### RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS

La siguiente pregunta que debemos hacernos es: si una paciente de riesgo bajo presenta una fractura de cadera, ¿es mayor el riesgo de fractura osteoporótica en pacientes diabéticos? Otras escalas de riesgo, como QFracture<sup>®</sup> (<http://www.qfracture.org/>), consideran la DM2 un factor de riesgo independiente.

Diferentes estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que, a pesar de que los pacientes con DM2 presentan una mayor masa ósea, existe un aumento del riesgo de fracturas, tanto de fémur como de otras localizaciones.

En cuanto a la evolución natural de la DM2 y el riesgo de fractura, observamos que este riesgo aumenta con los años de evolución de la enfermedad. La asociación entre DM2 y riesgo de fractura se ha estudiado en detalle en la cohorte Rotterdam<sup>5</sup>, donde se observó que los pacientes con intolerancia a la glucosa presentaban una disminución significativa del riesgo. Un reciente estudio de cohortes evidencia que los

pacientes con prediabetes muestran un riesgo similar de fracturas que la población no diabética<sup>6</sup>. En el estudio Rotterdam se observó un aumento del 30 % del riesgo de fractura no vertebral en pacientes con DM2, en particular en aquellos que recibían algún fármaco antidiabético. Otros trabajos constatan esta asociación: en el estudio observacional WHI<sup>7</sup>, las mujeres con DM2 presentaban un aumento del 20 % de cualquier fractura y del 46 % de fractura de fémur. Otros estudios registran un aumento del riesgo de fracturas en relación con la duración de la diabetes mellitus (DM). Un reciente estudio de cohortes en pacientes con DM2 incidente<sup>8</sup> observa ya en los primeros seis años un aumento del riesgo para fractura de cadera del 20 %, pero no para el resto de fracturas, resultados en consonancia con un reciente metaanálisis<sup>9</sup> en el que se describe un aumento del 38 % de fractura de fémur (en pacientes con años de evolución), pero no para cualquier fractura (riesgo relativo = 0,96; intervalo de confianza del 95 %: 0,57-1,61).

### FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2

- Masa ósea: como hemos comentado anteriormente, los pacientes con DM2 evidencian una masa ósea superior en comparación con sujetos de igual edad y sin DM, y a pesar de ello presentan un mayor riesgo de fractura<sup>9</sup>. Por tanto, la valoración exclusiva basada en el valor de la densidad mineral ósea no parece una recomendación adecuada en pacientes con DM2.
- Obesidad: la obesidad es un factor de riesgo fuertemente asociado a la DM2. Recientes estudios apuntan a una asociación entre obesidad y riesgo de fracturas de determinadas localizaciones aunque con resultados dispares. El mayor riesgo de fractura puede deberse a que los pacientes con obesidad presentan un mayor riesgo de caídas y a que el peso aumenta la fuerza de la caída. En los hombres, además, la obesidad se asocia a un descenso de la testosterona, hecho que se relaciona con un incremento del riesgo de las caídas. Un reciente estudio en pacientes con DM2<sup>8</sup> observa que el riesgo de fractura se eleva en aquellos pacientes con obesidad de grado 2.
- Retinopatía diabética y cataratas: debido a una disminución de la agudeza visual pueden favorecer las caídas y, en consecuencia, las fracturas.
- Neuropatía y nefropatías diabéticas: algunos estudios<sup>10</sup> apuntan a que la presencia de estas complicaciones también aumenta el riesgo de fracturas.
- Grado de control metabólico y años de evolución de la DM2: los niveles elevados de glucosa plasmática y los años de evolución de la enfermedad favorecen el depósito de productos de glucosilación avanzada en el hueso, hecho que puede explicar el aumento del riesgo de fracturas.

## EFFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO

Con la aparición de las glitazonas se empezó a describir una asociación entre el uso de estas y la aparición de fracturas osteoporóticas. También se ha descrito una asociación positiva entre la insulina y el riesgo de fracturas, aunque los datos más recientes apuntan a que esta asociación en realidad se debe a que los pacientes tratados con insulina manifiestan unos niveles más elevados de glucosa plasmática, más años de evolución, un peor control metabólico y la presencia de más complicaciones micro y macrovasculares, factores que pueden actuar como factores de confusión.

El papel de los nuevos fármacos para el tratamiento de la DM2 sobre el riesgo de fracturas no está suficientemente claro, si bien parece que tanto los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 como los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 tienen un efecto neutro o protector frente a fracturas osteoporóticas. En la tabla 2 se recoge el efecto de los diferentes fármacos antidiabéticos sobre el metabolismo óseo.

## CONCLUSIONES

- Los pacientes con DM2 presentan un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, principalmente de fémur.
- Los valores de densidad mineral ósea en pacientes con DM2 suelen ser mayores a los de la población general. Por tanto, la valoración del riesgo de fracturas

## BIBLIOGRAFÍA

1. Azagra R, Roca G, Encabo G, et al. FRAX<sup>®</sup> tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:204.
2. Tebé Cordoní C, Del Río LM, Di Gregorio S, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom* 2013;16:231-7.
3. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, et al. FRAX<sup>®</sup> thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population. *Med Clin (Barc)* 2015;144:1-8.
4. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301-8.
5. De Liefde II, Van der Klift M, De Laet CEDH, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005;16:1713-20.

**Tabla 2.** Efecto de los diferentes fármacos antidiabéticos sobre el metabolismo óseo

Fármaco	Efecto sobre la masa ósea	Efecto sobre el riesgo de fractura
Metformina	Positivo o neutro	Protector o neutro
Sulfonilureas	Desconocido	Desconocido
Glitazonas	Negativo	Aumento
Inhibidores de la DPP-4	Positivo o neutro	Protector o neutro
Análogos del GLP-1	Positivo o neutro	Protector o neutro
Inhibidores del SGLT-2	Neutro	Neutro

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

ras mediante el valor de masa ósea en estos pacientes no parece una recomendación adecuada.

- El uso de escalas de riesgo de fracturas disponibles no tienen en cuenta el efecto de la DM2 y de las complicaciones de esta que se han visto asociadas con un mayor riesgo de fracturas.
- Otro de los aspectos que debemos considerar a la hora de valorar el riesgo de fractura en pacientes con DM2 es el tratamiento farmacológico de dicha enfermedad.

Por tanto, en nuestro caso, ante una paciente con DM2 con una baja masa ósea, con presencia de factores de riesgo de fractura (edad, sexo y antecedente familiar de fractura de cadera) y presencia de complicaciones de la DM2 asociadas a un mayor riesgo de fracturas (mal control metabólico, neuropatía, retinopatía y cataratas), deberíamos habernos planteado la necesidad de iniciar un tratamiento frente a la osteoporosis con el objetivo de prevenir fracturas.

6. Martínez-Laguna D, Nogués-Solán X, Díez-Pérez A, et al. Riesgo de fractura asociado a los estadios previos al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2: estudio de casos-controles anidados (cohorte DIAFOS). *Rev Osteoporos Metab Min* 2013;02:73-8.
7. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3404-10.
8. Martínez-Laguna D, Tebe C, Javaid MK, et al. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. *Osteoporos Int* 2015;26:827-33.
9. 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.
10. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008;31:391-6.