



Ramón Gomis de Barbarà

Investigador Emérito IDIBAPS y Universidad de Barcelona.
Director del programa de Salud de la UOC

El hueso y la diabetes: quién influye a quién

Conocemos la importancia que el tejido grasa (su acúmulo, en sobrepeso y obesidad), tiene sobre la resistencia a la insulina y sobre la aparición de algunas formas de diabetes así como de su control. También sabemos que la pérdida de peso tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de la diabetes tipo 2 asociada a la obesidad. Pero no hemos prestado tanta atención a la importancia del tejido óseo (el hueso) en la aparición de la diabetes y, a la inversa, de como la diabetes y su grado de control glucémico impactan en la calidad de nuestros huesos, la osteoporosis y el riesgo de fracturas. Una reciente revisión de Cristiana Cipriani y un grupo de investigadores de la Universidad de la Sapienza en Roma¹ nos ayuda a comentar el tema.

Vayamos por partes. Los adipocitos segregan adipocinas, y el hueso segrega osteoquinas. La osteoquina más abundante en el hueso es la osteocalcina (específica de los osteoblastos, células fabricadoras de hueso). La osteocalcina segregada por un hueso sano aumenta la sensibilidad a la insulina en enfermos que sufren de diabetes tipo 2 y disminuye el riesgo de padecerla. Otra osteoquina, la osteoprotegerina es un regulador negativo de la reabsorción del hueso. Puede regular la función de la célula beta productora de insulina. La osteoprotegerina se halla elevada

en personas con prediabetes y en diabetes, cuando comparamos con personas que no padecen ningún tipo de alteración metabólica. Hay quien señala que estos valores elevados disminuirían la secreción de insulina de las células beta, y evitarían que en situaciones pasajeras de hiperglicemia, estas células quedarán exhaustas. A medio plazo, el efecto podría ser beneficioso para mantener una secreción de insulina residual, secreción que facilitarían el control de la glucosa. No me extenderé en comentar la importancia de otras osteoquinas sobre la regulación de la glucosa (RANKL, FGF23, Esclerotina, Periostina...). Todas ellas modifican tanto la actividad de la propia célula productora de la insulina (célula beta) como la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona.

La diabetes se caracteriza por aumentar el riesgo de fracturas. ¿Por qué? En un ambiente hiperglicémico existe una alteración, en la diferenciación de las células mesenquimales de la médula ósea -el tuétano de los huesos- en células grasas y, en la liberación de factores que contribuyen a la llamada osteoblastogénesis (formación de células óseas). Es decir, las células del tuétano que tienen entre otras funciones la de fabricar hueso, disminuyen tal dedicación en la diabetes tipo 2 y en la

obesidad. Además las propias células grasa liberan productos específicos que tienen un efecto sobre la calidad del hueso. Fabricamos menos hueso, y además la grasa lo deteriora. La lectora o el lector me dirá: no es la diabetes la que daña el hueso sino la obesidad, porque al final estamos hablando de tejido graso. Y en parte tiene razón. La obesidad y el síndrome metabólico con resistencia a la insulina por sí mismos ya se cargarían –la expresión no es muy brillante, pero no deja dudas - al hueso y favorecerían el riesgo de fracturas. Pero no debe olvidarse que, en hiperglicemia crónica (mal control de la diabetes), la glucosa se pega a las proteínas y produce los AGE (productos finales de la glicación avanzada). Estos productos AGE tienen un efecto adverso no sólo sobre los vasos sanguíneos sino también sobre el propio hueso. La cualidad del hueso es peor, y la reconstrucción (formación del callo y soldadura), en caso de fractura, se ve alterada.

En etapas más avanzadas de la enfermedad diabética otros factores sistémicos pueden favorecer la pérdida de hueso. Me refiero a las alteraciones renales (insuficiencia renal crónica) como consecuencia de una nefropatía diabética. En estas circunstancias hay una desregulación del equilibrio entre el calcio, la vitamina D, y la hormona PTH. Este desacuerdo que se agrava en casos de mal control de la diabetes con incremento de la pérdida de calcio por la orina, se caracteriza por pérdida de este mineral y aumento de la PTH, lo que conlleva incremento de la reabsorción ósea y alteración de la estructura ósea.

Hasta aquí unas breves pinceladas de cómo la obesidad, la diabetes y el mal control metabólico lastiman el hueso. Y también como el hueso, de por sí, juega un papel importante en la historia natural de la diabetes. Sin embargo, también podemos preguntarnos si el tratamiento que aplicamos para el control de la diabetes tiene algún efecto sobre el hueso. Hay datos contradictorios sobre si el tratamiento con insulina, metformina o sulfanilureas

afectan la calidad del hueso. Con los datos disponibles hasta la fecha diríamos que el efecto de estos antidiabéticos es neutro. No ocurre lo mismo con las glitazonas, tanto para la rosiglitazona como para la pioglitazona, bien sea por lo que respecta a la formación de hueso como al aumento del número de fracturas. Estas sustancias actúan sobre unos receptores presentes en distintos tejidos (los receptores PPAR-gamma), implicados en la diferenciación de los osteoclastos (remodelado del hueso), en la producción de esclerostina, y sobre todo en la infiltración grasa de la médula ósea.

Otros fármacos usados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 impactan en el hueso. Tanto las incretinas como las gliptinas que potencian la actividad de GLP-1, una hormona que participa en la regulación de la glucosa, tras las comidas, han sido consideradas –en algunos estudios- como beneficiosas para hueso. Al contrario se ha demostrado que los inhibidores del transportador de grasosa (SGC2), muy celebrados no sólo por su efecto antidiabético sino también por estar implicados en la protección cardio-renal, incrementan el riesgo de fracturas, aun cuando hay diferencias en

la incidencia de fracturas en función del inhibidor y de las características del estudio. Estos fármacos al incrementar la pérdida de glucosa por la orina (su más destacado efecto antidiabético) aumentan la pérdida de sodio pero también la de calcio. Cuando esto sucede, si la ingesta o la absorción de calcio es pobre, el organismo incrementa la actividad la PTH (Parato-hormona) que capta calcio del hueso con el objetivo de mantener estables las concentraciones circulantes de calcio, acción que favorece la pérdida de estructura ósea e incrementa el riesgo de fracturas.

En conclusión, el hueso y el metabolismo de la glucosa van de la mano, y ello ha de tenerse en cuenta, no sólo en el control de la diabetes sino también en la salud de nuestros huesos. **D**

EL HUESO Y EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA VAN DE LA MANO, Y ELLO HA DE TENERSE EN CUENTA, NO SÓLO EN EL CONTROL DE LA DIABETES SINO TAMBIÉN EN LA SALUD DE NUESTROS HUESOS

BIBLIOGRAFÍA

1. Cipriani C, Colangelo L, Santori R et al. The interplay between bone and glucose metabolism. *Front. Endocrinol* 11:122. Doi: 103389/fendo.2020.00122