



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA**

**TESINA DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO GENERAL**

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESINA:

**RELACIÓN DENSIDAD ÓSEA-RIESGO DE FRACTURA EN
DIABÉTICOS TIPO 2 ATENDIDOS EN LA CONSULTA
EXTERNA DEL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL
DOCENTE DE RIOBAMBA. PERÍODO DICIEMBRE 2011 -
NOVIEMBRE 2012**

AUTORA:

María Fernanda Cueva Moncayo

TUTORES:

Dr. Gustavo Cazorla

Dr. Carlos Valarezo

Riobamba – Ecuador

2011 - 2012

ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Por la presente, hago constar que he leído el protocolo del Proyecto de Grado presentado por la Srta. María Fernanda Cueva Moncayo para optar al título de Médico General, y que acepto asesorar a la estudiante en calidad de tutor, durante la etapa del desarrollo del trabajo hasta su presentación y evaluación.

Riobamba, 9 de octubre de 2012

.....

Dr. Gustavo Cazorla

ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Por la presente, hago constar que he leído el protocolo del Proyecto de Grado presentado por la Srta. María Fernanda Cueva Moncayo para optar al título de Médico General, y que acepto asesorar a la estudiante en calidad de tutor, durante la etapa del desarrollo del trabajo hasta su presentación y evaluación.

Riobamba, 9 de octubre de 2012

.....

Dr. Carlos Valarezo García

CERTIFICADO

Certificamos que hemos revisado el proyecto de tesina “Relación densidad ósea - riesgo de fractura en diabéticos tipo 2 atendidos en la consulta externa del Hospital Provincial General Docente de Riobamba. Período diciembre 2011 – noviembre 2012” realizada por la Srta. María Fernanda Cueva Moncayo, estudiante de la Escuela de Medicina, y certificamos que el presente trabajo de investigación, está apto para ser presentado a la Defensa Privada.

Dr. Gonzalo Bonilla

.....
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

Dr. Calos Valarezo García

.....
TUTOR METODOLÓGICO

Dr. Gustavo Cazorla

.....
TUTOR ACADÉMICO

DERECHO DE AUTORÍA

Yo, María Fernanda Cueva Moncayo soy responsable de todo el contenido de este trabajo investigativo, los derechos de autoría pertenecen a la Universidad Nacional de Chimborazo.

AGRADECIMIENTO

A mi madre que es la persona que más admiro, a mi padre que estaría muy orgulloso de mí, a mis hermanos y al resto de mi familia.

RESUMEN

La relación de diabetes mellitus y osteoporosis se determinó desde hace 64 años, sin embargo, su coexistencia con diabetes mellitus tipo 2 es controversial y los estudios epidemiológicos realizados en países desarrollados muestran un aumento de la densidad mineral ósea, a pesar de que hipótesis expuestas manifiestan una serie de mecanismos moleculares consecuencia de la hiperglicemia y exceso de adiposidad que causan disminución de la densidad ósea. Debido a la escasa información sobre esta asociación en nuestro país, la presente investigación tiene como objetivo determinar la relación existente entre la densidad ósea y el riesgo de fractura en los pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente de Riobamba durante el período diciembre 2011 a noviembre 2012, con la finalidad de determinar la prevalencia de esta asociación a nivel de un país en vías de desarrollo como el Ecuador y más aún tener una idea clara del impacto de la diabetes mellitus tipo 2 a nivel óseo en nuestro medio. En el estudio se trabajó con 48 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión: tener densitometría ósea central y edad comprendida entre 40 y 64 años. Se determinó que el 83% de la muestra tiene disminución de la de la densidad ósea, sobretodo osteopenia, con mayor prevalencia en aquello con más de 5 años de evolución de la diabetes y que afecta con mayor frecuencia la columna lumbar. El 82% de los pacientes con baja DMO tenían un IMC ≥ 25 y el 70% tenía valores de glucosa inadecuados. Se concluyó que la diabetes mellitus tipo 2 causa disminución de la DMO y además que nuestra población de estudio tiene un bajo riesgo de fractura osteoporótica a 10 años. Es propicio proporcionar una atención óptima de salud ósea mediante tratamiento oportuno y promoción de intervenciones que modifiquen comportamientos erróneos.

ABSTRACT

The association of diabetes mellitus and osteoporosis was determined from 64 years ago, however, its coexistence with type 2 diabetes mellitus is controversial and epidemiological studies made in developed countries show an increase in bone mineral density, although hypothesis exposed a series of molecular mechanisms consequence of hyperglycemia and excess of adiposity cause decreased bone density (BMD). Because the information in our country are limited, this investigation has the objective to determine the relationship between bone density and fracture risk in type 2 diabetic patients of the Hospital Provincial General Docente of Riobamba during the period December 2011 to November 2012, to determine the prevalence of this association in a developed country like Ecuador, and even have a clear idea of the impact of type 2 diabetes mellitus on the bone in our environment. The study worked with 48 patients who require of the inclusion criteria: have central bone densitometry and 40 to 64 years old. It was determined that 83% of the sample have reduced bone density, especially osteopenia, with higher prevalence in that with over 5 years of duration of diabetes and most often affects the lumbar spine. The 82% of patients with low BMD had a BMI ≥ 25 and 70% had inadequate glucose values. It was concluded that type 2 diabetes mellitus causes decreased or the BMD and also that our study population has a low risk of osteoporotic fracture at 10 years. It is suitable to provide an optimal care for bone health by prompt treatment and the promotion of interventions that change wrong behaviors.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
ÍNDICE DE CUADROS	vi
ÍNDICE DE GRÁFICOS	ix
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I	3
1. PROBLEMATIZACIÓN	3
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.2. FOMULACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.3. OBJETIVOS	6
1.3.1. OBJETIVO GENERAL	6
1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
1.4. JUSTIFICACIÓN	7
CAPITULO II	9
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1. POSICIONAMIENTO PERSONAL	9
2.2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	9
2.2.1. DIABETES MELLITUS	9
2.2.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2	12
2.2.2.1. DEFINICIÓN	12
2.2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA	13
2.2.2.3. FACTORES DE RIESGO	15
2.2.2.4. FISIOPATOLOGÍA	16
2.2.2.5. DETECCIÓN OPORTUNA	21
2.2.2.6. VALORACIÓN CLÍNICA Y METABÓLICA	22
2.2.2.7. TRATAMIENTO	23
2.2.2.7.1. Tratamiento No Farmacológico	23
2.2.2.7.2. Tratamiento Farmacológico	29
2.2.2.8. PROTOCOLO TERAPÉUTICO DEL MSP DEL ECUADOR	36
2.2.3. METABOLISMO ÓSEO	44
2.2.3.1. ESTRUCTURA DEL TEJIDO ÓSEO	44

2.2.3.2. COMPOSICIÓN DEL TEJIDO ÓSEO	45
2.2.3.3. REMODELADO ÓSEO	48
2.2.3.4. DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	57
2.2.3.5. METABOLISMO ÓSEO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	59
2.2.3.5.1. Hiperglucemia	60
2.2.3.5.2. Factores hormonales	62
2.2.3.5.3. Metabolismo fosfocálcico	62
2.2.3.5.4. Adiposidad	63
2.2.3.5.5. Pérdida ósea secundaria a la microangiopatía	65
2.2.3.5.6. Riesgo de caídas	66
2.2.3.6. OSTEOPOROSIS	67
2.2.3.6.1. Definición	67
2.2.3.6.2. Epidemiología	68
2.2.3.6.3. Factores De Riesgo De Osteoporosis Y Fractura	70
2.2.3.6.3.1. Factores De Riesgo No Modificables	72
2.2.3.6.3.2. Factores De Riesgo Modificables	72
2.2.3.6.2.3. Breve descripción de algunos factores modificables	74
2.2.3.6.3. Clasificación de la Osteoporosis	79
2.2.3.6.4. Fractura Osteoporótica	81
2.2.3.6.4.1. Definición	81
2.2.3.6.4.2. Predicción del riesgo de fractura osteoporótica (FRAX)	81
2.2.3.6.4.3. Fracturas por fragilidad en la DM2	84
2.2.3.6.5. Diagnóstico	85
2.2.3.6.5.1. Diagnóstico Clínico	85
2.2.3.6.5.2. Técnicas de diagnóstico	86
2.2.3.6.5.3. Densitometría Ósea	87
2.2.3.6.6. Tratamiento	92
2.2.3.6.6.1. Tratamiento no farmacológico	93
2.2.3.6.6.2. Tratamiento farmacológico	95
2.3. DEFINICIONES DE TÉRMINOS BÁSICOS	97
2.4. HIÓTESIS Y VARIABLES	110
CAPITULO III	112
3. MARCO METODOLÓGICO	112
3.1. MÉTODO	112
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	112
3.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	112
3.1.3. TIPO DE ESTUDIO	112
3.2. UNIVERSO	112
3.3. TÉCNICAS DE INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	113
3.3.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	113
3.3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	113

3.4. TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	113
CAPÍTULO IV	114
4.1. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	114
4.2. COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS	140
CAPÍTULO V	141
5.1. CONCLUSIONES	141
5.2. RECOMENDACIONES	143
CAPÍTULO VI	145
6.1. PROPUESTA	145
6.2. BIBLIOGRAFÍA	146
6.3. ANEXOS	174

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO 1

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus.....117

CUADRO 2

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según sexo.....118

CUADRO 3

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según grupo de edad.....119

CUADRO 4

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según T-score.....120

CUADRO 5

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino según T-score.....121

CUADRO 6

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo femenino según T-score.....122

CUADRO 7

Tabla comparativa del porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según sexo y T-score.....123

CUADRO 8

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según sexo.....124

CUADRO 9

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según edad.....125

CUADRO 10

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según IMC.....126

CUADRO 11

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo femenino según IMC.....127

CUADRO 12

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino según IMC.....128

CUADRO 13

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según glicemia en ayunas.....129

CUADRO 14

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo femenino con baja DMO según glicemia en ayunas130

CUADRO 15

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino con baja DMO según glicemia en ayunas.....131

CUADRO 16

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según tratamiento farmacológico.....132

CUADRO 17

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según tratamiento con metformina.....133

CUADRO 18

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según etapa de diabetes.....134

CUADRO 19

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según años de diabetes.....135

CUADRO 20

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según complicaciones.....136

CUADRO 21

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según sitio.....137

CUADRO 22

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según lateralidad del fémur.....138

CUADRO 23

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino con baja DMO según sitio.....139

CUADRO 24

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo femenino con baja DMO según sitio.....140

CUADRO 25

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según probabilidad de fractura mayor osteoporótica a 10 años.....141

CUADRO 26

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según probabilidad de fractura de cadera aislada a 10 años.....142

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus.....117

GRÁFICO 2

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según sexo.....118

GRÁFICO 3

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según grupo de edad.....119

GRÁFICO 4

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según T-score.....120

GRÁFICO 5

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino según T-score.....121

GRÁFICO 6

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo femenino según T-score.....122

GRÁFICO 7

Tabla comparativa del porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según sexo y T-score.....123

GRÁFICO 8

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según sexo.....124

GRÁFICO 9

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según edad.....125

GRÁFICO 10

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según IMC.....126

GRÁFICO 11

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo femenino según IMC.....127

GRÁFICO 12

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino según IMC.....128

GRÁFICO 13

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según glicemia en ayunas.....129

GRÁFICO 14

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo femenino con baja DMO según glicemia en ayunas130

GRÁFICO 15

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino con baja DMO según glicemia en ayunas.....131

GRÁFICO 16

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según tratamiento farmacológico.....132

GRÁFICO 17

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según tratamiento con metformina.....133

GRÁFICO 18

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según etapa de diabetes.....134

GRÁFICO 19

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según años de diabetes.....135

GRÁFICO 20

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según complicaciones.....136

GRÁFICO 21

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según sitio.....137

GRÁFICO 22

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según lateralidad del fémur.....138

GRÁFICO 23

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino con baja DMO según sitio.....139

GRÁFICO 24

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo femenino con baja DMO según sitio.....140

GRÁFICO 25

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según probabilidad de fractura mayor osteoporótica a 10 años.....141

GRÁFICO 26

Porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO según probabilidad de fractura de cadera aislada a 10 años.....142

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo ha aumentado la expectativa de vida en forma progresiva, rápida y continua en países desarrollados y mucho más lenta en países en vías de desarrollo; según el Instituto Nacional de Estadística y Censo en el Ecuador la expectativa de vida es de 78 años para las mujeres y de 74 años para los hombres; con el consiguiente aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y degenerativas como la Diabetes Mellitus y Osteoporosis; dos patologías relacionadas con disminución ósea y el consecuente aumento de riesgo de fractura, aumentando la morbilidad y disminuyendo la calidad de vida. La epidemiología de esta comorbilidad no está establecida, sin embargo mediante los estudios retrospectivos y prospectivos realizados en muestras pequeñas, nos permiten tener una idea de la importancia de esta asociación.

Según la Organización Mundial de la Salud en el 2010 en el Ecuador hay alrededor de 500 mil personas que sufren de Diabetes, de los cuales son casos notificados para diabetes Mellitus no insulinoquiriente 92 629 ⁽¹⁾; el Síndrome Diabetológico que afecta en distintos grados al paciente diabético con su marcada osteopenia, obesidad, sedentarismo, alteración de la marcha, falta de visión, arteriosclerosis y también en el aspecto farmacológico (contraindicaciones, efectos colaterales, polimedicación y costos), hace de la osteoporosis un proceso más temprano y severo. La Osteoporosis, una enfermedad generalizada del esqueleto caracterizada por disminución en la masa ósea y alteración de la microarquitectura de hueso con aumento de la fragilidad del mismo ⁽²⁾, de ser una enfermedad silenciosa, se ha convertido ya en un problema de salud pública que pone a quienes padecen diabetes, en mayor riesgo de sufrir fracturas. En el Ecuador en el año 1996 se intervinieron 800 pacientes por fracturas de cadera sospechosas de ser causada por osteoporosis y otro estudio determino que 37 por cada 1000 egresos hospitalarios eran debidos a fracturas probablemente por osteoporosis. ⁽³⁾

La coexistencia de la osteoporosis y la diabetes se demostró desde 1948, la Diabetes Mellitus tipo 1 es un condición patológica que constituye un factor de riesgo primordial para Osteopenia y Osteoporosis ⁽⁴⁾, sin embargo, la relación con la Diabetes Mellitus tipo 2 ha sido controversial, dentro de los mecanismos que modulan la interacción de la densidad mineral ósea en con la Diabetes Mellitus Tipo 2, se consideran: la hiperglucemia que a través de la formación de productos derivados de la glicación ⁽⁵⁾ altera la formación de las fibras de colágeno lo que reduce la formación de matriz extracelular proteica y la mineralización ⁽⁶⁾ y además su acumulo a nivel óseo reduce la actividad del osteoblasto, altera la osteoclastogénesis y disminuye la mineralización ⁽⁷⁾. Además en la nefropatía diabética el individuo pierde proteínas sanguíneas y nutrientes para derivar en Osteoporosis ⁽⁸⁾.

Para proporcionar una atención óptima de salud ósea por el creciente número de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se debe tener conocimiento de la epidemiología de esta asociación en nuestro medio. Se realizó un estudio no experimental retrospectivo con el objetivo de determinar los cambios en la densidad ósea y riesgo de fractura en los diabéticos no insulinoquirientes que acuden a la consulta externa del Hospital Provincial General Docente de Riobamba, y así tener una idea clara de esta asociación en nuestro medio, que permita brindar una atención óptima de salud ósea para los pacientes diabéticos de esta institución. La meta final es promover la detección temprana de cambios en la densidad ósea en los pacientes diabéticos tipo 2, y de esta manera instaurar intervenciones que modifiquen los estilos de vida a fin de adquirir nuevos hábitos alimenticios, realizar alguna actividad física y un monitoreo de glucosa constata, un tratamiento farmacológico oportuno y evitar el riesgo de caída (probabilidad de sufrir un traumatismo que conlleve a fractura), disminuyendo así, la progresión de esta patología hacia su consecuencia grave, la Fractura Osteoporótica.

CAPITULO I

1. PROBLEMATIZACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La osteoporosis y la diabetes mellitus son dos enfermedades de alta prevalencia que se asocian a un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad, con un sustancial impacto sobre la morbilidad y mortalidad de la población general. En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes según Organización Mundial de la Salud ⁽⁹⁾, el 90% son diabéticos tipo 2, un 8% son tipo 1 y el resto son imprecisos, sin embargo, el problema de estos pacientes es que un 50% aún no han sido diagnosticados ⁽¹⁰⁾. En América hay 35 millones de personas con diabetes y en América del Sur y central el número de diabéticos fue de 18 millones en el 2010; la diabetes es la primera causa de ceguera, enfermedad renal terminal y amputaciones, se diagnostica en adultos < de 45 años con mayor frecuencia en comparación con otros grupos ⁽¹¹⁾. En América Latina la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en menores de 30 años es menor del 5% y después de los 60 a más del 20% ⁽¹²⁾. El Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, advierte en la región solo está diagnosticadas la mitad de las personas que padecen diabetes mellitus; el primer factor detonante es el genético probablemente relacionada con algún gen de procedencia indígena o al mestizaje que se vivió, denominado Genotipo de Supervivencia; otro factor de riesgo constituyen los estilos de vida, prueba de ellos es que la población rural padece menos diabetes, sin embargo cuando los indígenas y mestizos son sometidos a la vida citadina, el Genotipo de Supervivencia se convierte en un problema ⁽¹³⁾. En el Ecuador hay alrededor de 500 mil personas que sufren de diabetes, los casos notificados en el 2010 para diabetes Mellitus tipo 2 fueron de 92 629. Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, la tendencia de la tasa de enfermedades crónicas no transmisibles es hacia el aumento; la diabetes mellitus se encuentra entre las diez principales causas, ocupando el tercer lugar. En el Ecuador

La Federación Internacional de Diabetes (IDF) reporta una tasa de prevalencia estimada comprendida entre 5 – 7% en la población de 20 a 79 años, en el año 2010 ⁽¹⁴⁾. Registros de EPI-2 de la Dirección de Salud Pública de Chimborazo hasta octubre de 2012 reportan 1122 casos nuevos y confirmados de diabetes mellitus y 2 fallecidos; además 723 (64%) eran de sexo femenino y 329 (36%) de sexo masculino. El grupo de edad con mayor prevalencia fueron de 50-64 años con 34,4% (420 casos), seguido de 65 y > años con 36,5% (410 casos), de 20-40 años con 22,6% (254), finalmente el grupo de edad comprendido entre 1-19 años constituye el 3,4% (38 casos) ⁽¹⁵⁾. Desde diciembre de 2001 hasta octubre de 2012 en la consulta externa del Hospital Provincial General Docente de Riobamba se atendieron 1284 pacientes de los cuales el 99% (1266 casos) tenía diabetes mellitus tipo 2 y el 1% (18 casos) correspondía a diabetes mellitus tipo 1. ⁽¹⁶⁾ Se determinó la tasa de diabetes mellitus tipo en relación con la población del Ecuador según el último censo en el 2010, esta fue el 6.3%.

La osteoporosis se ha convertido en un problema de salud pública emergente, cuya principal consecuencia clínica son las fracturas de cadera, columna, radio distal principalmente; en estudios epidemiológicos que usan la medición de la densidad de masa ósea, las tasas de incidencia de osteoporosis publicadas en el mundo son variables dependiendo de la etnia, país y región geográfica ⁽¹⁷⁾. Según la Organización Mundial de la Salud, en los países altamente desarrollados alrededor de 75 millones de personas padecen osteoporosis, en Estados Unidos hay 20 millones de casos detectados, siendo esta última cifra similar a la que ostentan en conjunto los países de América Latina y el Caribe ⁽¹⁸⁾.

Más importante aún, que la disminución de la densidad mineral ósea, son las fracturas por fragilidad; en el 2008 los cálculos de Cummings, Cooper y Riggs reportan 20 millones de estadounidenses afectados por osteoporosis (10 millones en cadera), 1.5 millones de fracturas al año (700 000 vertebrales y 300 000 de cadera) con un gasto estimado total anual de 14 billones de dólares ⁽¹⁹⁾. En hispanos, la incidencia de fracturas parece ser menor. Bacon et al. en una comparación de la tasas

de fracturas de cadera en 9 países (EE.UU, Canadá, Finlandia, Suecia, Suiza, Inglaterra, China, Venezuela y Chile) en 1988 – 1989, informan que las tasas de fractura son 3 a 11 veces más bajas en Chile y Venezuela, comparadas con las de los otros países ⁽²⁰⁾. En el Ecuador hay escasa información acerca de esta patología y de su consecuencia: la fractura osteoporótica; un estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín reveló que en el año 1996 se intervinieron 800 pacientes por fracturas de cadera sospechosas de ser causadas por osteoporosis con un costo estimado de USD 1 760 000 ⁽²¹⁾; otro estudio retrospectivo realizado en 1999 determinó que 37 por cada 1000 egresos hospitalarios en Ecuador eran debidos a fracturas probablemente por osteoporosis ⁽²²⁾. Un análisis de los patrones de comportamiento de la fractura de fémur (única de la que se dispone de estadísticas nacionales) en el 2006, nos revela que la incidencia de esta patología se incrementa de modo lineal en relación a la edad. (Observar Tabla 9). De lo revidado en Riobamba no se hallaron datos epidemiológicos que reporten números de casos con osteoporosis y aún de fracturas por fragilidad como consecuencia de esta patología.

Aunque la osteoporosis tradicionalmente no ha sido catalogada como una complicación de la diabetes mellitus, los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo para esta enfermedad. En Cuba en el año 2001 hubieron aproximadamente 1 308 750 personas con osteoporosis, y de estas 375 000 tienen además diabetes con edades comprendidas entre 50 y 65 años ⁽²³⁾.

La coexistencia de la Osteoporosis y la Diabetes Mellitus tipo 2 ha sido controversial, actualmente existen estudios que plantean mecanismos bioquímicos y moleculares que justifican la disminución de la densidad ósea en estos pacientes. La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea importante en los pacientes con diabetes mellitus, en la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha demostrado un aumento de la densidad mineral ósea en estos pacientes frente a individuos de la misma edad sin la patología. Por el contrario, algunos estudios han mostrado una DMO normal o inferior en la DM2. Esta discordancia quizá se debería a la actividad bifásica de la diabetes DM2

sobre la densidad ósea, o tal vez, las discrepancias en los resultados de los diversos trabajos pueden deberse a las diferencias metodológicas con inclusión de pacientes con duración, gravedad y tratamiento de la enfermedad muy variables, sin descartar el medio en el que el paciente diabético adquiere estilos de vida y recibe atención de salud. Como ya se mencionó anteriormente, en el Ecuador, un estudio longitudinal prospectivo en pacientes de sexo femenino con Diabetes Mellitus tipo 2 realizado en 30 pacientes con una edad media de 6e años en el Hospital Docente de la Policía Nacional de Guayaquil documentó que hay disminución de la densidad ósea.

1.2. FOMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Existe una relación entre la densidad ósea y el riesgo de sufrir fractura en los pacientes diabéticos tipo 2 atendidos en el servicio de la consulta externa del Hospital Provincial General Docente de Riobamba?

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación existente entre la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura en los pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente de Riobamba durante el período de diciembre 2011 a noviembre 2012.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.3.2.1. Identificar el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el servicio de la consulta externa en el área de

medicina interna del Hospital Provincial General Docente de Riobamba.

1.3.2.2. Identificar los cambios en la densidad ósea de los pacientes diabéticos tipo 2 de 40 a 64 años.

1.3.2.3. Determinar el Riesgo de fractura a diez años en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con cambios en la densidad ósea a partir de los Factores de Riesgo, mediante la herramienta de cálculo Frax.

1.4. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica pandémica con una elevada morbilidad y mortalidad, asociada a diversos trastornos óseos como osteopenia, osteoporosis, artropatía de Charcot, y el síndrome del pie diabético. La asociación entre Diabetes Mellitus y Osteoporosis es conocida desde hace 64 años, está documentado que la Diabetes Mellitus tipo 1 es causa de Osteoporosis Secundaria, sin embargo, la correlación con la Diabetes Mellitus tipo 2 ha sido controversial; hay estudios que reportan disminución de la masa ósea en estos pacientes y otros que afirman un aumento de la misma, no obstante, en ambos casos existe un mayor riesgo de fractura.

La relevancia clínica de esta relación está determinada por el aumento del riesgo de fracturas, agravado por un proceso de cicatrización lento en los pacientes diabéticos, por lo que conforman un problema de salud pública no solamente de los países desarrollados, sino además en países en vías de desarrollo como el Ecuador ⁽²⁴⁾.

A partir de los cuarenta años se inicia una leve pérdida de densidad mineral ósea que se acelera por la presencia de Diabetes Mellitus no insulinoquiriente, por lo que resulta evidente que para evitar las fracturas en estos pacientes es necesario una

detección temprana de los cambios en la densidad ósea, para la vigilancia de la salud de los pacientes diabéticos y mediante intervenciones oportunas a obtener el beneficio de una mejor calidad de vida y menos gastos en salud.

De información revisada, en el Ecuador existe un solo estudio, realizado en la ciudad de Guayaquil y establece una relación DM2 con disminución de la densidad ósea en pacientes exclusivamente mujeres. En Riobamba no existe ningún estudio sobre este particular. Esta situación posiblemente se deba a la escasa documentación de cambios óseos en pacientes diabéticos no insulinoquirientes, ya que no se les realiza densitometrías óseas a estos pacientes debido a su coste económico y las guías que siguen los profesionales del hospital no lo sugieren. De la necesidad de conocer si la población diabética tipo 2 en nuestro medio presenta disminución ósea, surge esta investigación que realizará una revisión retrospectiva durante un año de los pacientes con diabetes mellitus no insulinoquiriente del Hospital Provincial General Docente de Riobamba, y de esta manera, proporcionar una atención óptima de salud ósea, promover intervenciones que modifiquen los comportamientos erróneos, establecer un tratamiento farmacológico temprano que frene la progresión de la enfermedad y proponer medidas que reduzcan el riesgo de caída, y por lo tanto, mejorar la calidad de vida del diabético tipo 2.

.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. POSICIONAMIENTO PERSONAL

Durante las prácticas hospitalarias se pudo constatar que en el servicio de consulta externa de Medicina Interna del Hospital Provincial General Docente de Riobamba, generalmente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no se les sometía a un estudio de densitometría ósea central, debido a que este procedimiento no está contemplado en los protocolos pertinentes y además se trata de un estudio que implica gasto para el paciente. Esta realidad motiva a la presente investigación que trata de establecer una relación entre la diabetes tipo 2-osteopenia-osteoporosis. Esta investigación basada en la Escuela Epistemológica Pragmática ayudará para establecer una detección oportuna de disminución ósea en pacientes diabéticos tipo 2 para evitar su progresión hacia fractura por fragilidad, y además constituirá una línea base de información que aportará a las futuras investigaciones científicas y permitirá el mejoramiento de la distribución de los recursos económicos en bien de los pacientes diabéticos tipo 2.

2.2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.2.1. DIABETES MELLITUS

La diabetes es un síndrome metabólico, crónico y progresivo de múltiples etiologías caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de carbohidratos, grasas, y proteínas, que resultan de defectos en la secreción y/o acción de la insulina ⁽²⁵⁾.

En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes, más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios, casi la mitad de esas muertes corresponden a personas menores de 70 años, y un 55% a mujeres; la OMS prevé que las muertes por diabetes se multipliquen por dos entre 2005 y 2030 ⁽²⁶⁾. La diabetes tipo 1 se da con mayor frecuencia en personas de raza blanca, como es el caso europeo, mientras que en América Latina es menos común, y su mayor incidencia está en Argentina y Uruguay ⁽²⁷⁾. Hay 35 millones de personas con diabetes en el continente americano. En Latinoamérica son 19 millones y 5 millones no saben que la tienen, se esperan que el número incremente a 33 millones para el 2025. La diabetes es la primera causa de ceguera, enfermedad renal terminal y amputaciones, se diagnostica en adultos < de 45 años con mayor frecuencia en comparación con otros grupos ⁽²⁸⁾. En estudios previos se ha encontrado una fuerte asociación de la obesidad, el sedentarismo, el antecedente familiar de diabetes tipo 2, la edad mayor a 40 años y la ingestión de grasas saturadas con la diabetes mellitus, así como la de factores como la presencia de diabetes mellitus gestacional, la macrosomía fetal, el bajo peso al nacer, la hipertensión arterial y la dislipidemia entre otros ⁽²⁹⁾.

Existen tres formas de realizar el diagnóstico establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los que deben ser confirmados con un nuevo examen excepto en individuos con síntomas inequívocos:

1. Síntomas de Diabetes más una glucemia casual medida en el sistema venoso igual o mayor a 200mg/dl (casual: cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última ingesta)
2. Glucemia en ayunas medida en plasma venoso igual o mayor a 126mg/dl (ayunas: ausencia de ingesta calórica de 8 horas como mínimo)
3. Glucemia medida en plasma venoso igual o mayor a 200mg/dl dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG).

En el paciente asintomático, los criterios 2 y 3 son esenciales para confirmar el diagnóstico con un resultado adicional en días subsiguientes ⁽³⁰⁾. Existen además categorías intermedias que constituyen los estados prediabéticos, estos son la glicemia alterada en ayunas (GAA) y la intolerancia a la glucosa (ITG).

TABLA 1. Alteraciones de la glucosa según la ADA-ALAD y la OMS-IDF

Diagnóstico	Ayunas	2 Hs post carga
Normal	Menor de 100mg/dl * Menor de 110mg/dl **	Menor de 140 mg/dl
Glicemia en ayunas alterada	100-125mg/dl * 110-125 mg/dl **	No aplica
Intolerancia a la glucosa	No aplica	140-199 mg/dl
Diabetes Mellitus	Mayor de 126mg/dl	Mayor de 200mg/dl

*ADA-ALAD **OMS-IDF

FUENTE: Luján AL, Collazo c, Palasti S, García Silvia. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Arch Med Interna 2010,XXXII(Supl 1):S12- S21

La clasificación etiológica de la diabetes mellitus que recomienda actualmente la OMS y Asociación Americana de Diabetes (ADA) es:

- Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)
- Otros tipos específicos de Diabetes con formas clínicas monogénicas y poligénicas.
- Diabetes gestacional

La posibilidad de identificar la etapa en la que se encuentra la persona con esta patología facilita las estrategias de manejo, estas son ⁽³¹⁾:

- A) **NORMOGLUCEMIA:** Cuando los niveles de glucemia son normales pero los procesos fisiopatológicos que conducen a diabetes mellitus ya han

comenzado e inclusive pueden ser reconocidos en algunos casos. Incluye aquellas personas con alteración potencial o previa de la tolerancia a la glucosa.

B) HIPERGLUCEMIA: Cuando los niveles de glucemia superan el límite normal. Esta etapa se subdivide en:

- Regulación alterada de la glucosa (incluye la glucemia en ayunas alterada y la intolerancia a la glucosa)
- Diabetes mellitus, que a su vez se subdivide en:
 - ✓ DM no insulino-requiriente
 - ✓ DM insulino-requiriente para lograr control metabólico
 - ✓ DM insulino-requiriente para sobrevivir (verdadera DM insulino-dependiente)

TABLA 2. Clasificación de la Diabetes Mellitus con base en tipo y etapas

ETAPAS	Normo-glucemia	Hiperglucemia			
	Regulación normal de la glucosa	Glucemia alterada de ayuno (GAA) o intolerancia a la glucosa (ITG)	Diabetes mellitus		
TIPO			No insulino-requiriente (DM-NIR)	Insulino-requiriente para control (DM-IRC)	Insulino-requiriente para sobrevivir (DM-IRS)
DM tipo 1	←-----	-----	-----→		
DM tipo 2	←-----	-----	-----→		
Otros tipos	←-----	-----	-----→		
Diabetes gestacional	←-----	-----	-----→		

FUENTE: López G. et al. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2006;XIV(3):98-140

2.2.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2

2.2.2.1. DEFINICIÓN

Se la define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia causada por defectos en la secreción y/o acción de insulina, denominada ésta última resistencia insulínica (RI) la que está determinada genéticamente y favorecida por condiciones ambientales. La RI es de crucial importancia en el desarrollo de la diabetes mellitus 2 (DM2), la que junto a la hiposecreción relativa de insulina al estímulo de glucosa, hacen que la enfermedad se manifieste clínicamente. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diversos órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Se diferencia con la diabetes mellitus tipo 1 en que ésta se caracteriza por una destrucción autoinmune de las células secretoras de insulina obligando a los pacientes a depender de la administración exógena de insulina para su supervivencia.

2.2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

El Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, Dr. Pablo Aschner Montoya, diagnostica que Latinoamérica enfrenta el riesgo de convertirse en la región del mundo en la que más se incrementa el número de personas que padecen diabetes tipo 2, advierte además que en la región solo están diagnosticadas la mitad de las personas que la padecen; la otra mitad desconoce tenerla, situación que puede hacer que los sistemas de salud sean rebasados en el futuro. El primer factor detonante que cita es el genético, su incidencia probablemente esté relacionada a algún gen de procedencia indígena, al mestizaje que se vivió o a una carga genética denominada Genotipo de supervivencia, que probablemente ayudó a las primeras comunidades autóctonas que poblaron la región a sobrevivir en mejores condiciones. Otro factor de riesgo es la alimentación y estilo de vida, y prueba de ello es que la población rural padece menos diabetes, porque realizan más actividades físicas, sus alimentos son más naturales, con mayor fibra y menos grasa y no son tan industrializados, añade que en la actualidad cuando los indígenas y mestizos son sometidos a la vida citadina y todos “sus beneficios”, el Genotipo de supervivencia se convierte en un problema, dando paso a una mayor prevalencia de diabetes. Entre

un 20 y un 40% de la población de Centro América y la región andina todavía vive en condiciones rurales, pero su acelerada migración probablemente está influyendo sobre la incidencia de la DM2 ⁽³²⁾.

Por otro lado la altura parece ser un factor protector. La prevalencia de DM2 en poblaciones ubicadas a más de 3.000 m sobre el nivel del mar tienen proporcionalmente una prevalencia que es casi la mitad de la encontrada en poblaciones similares desde el punto de vista étnico y socioeconómico pero ubicadas a menor altura ⁽³²⁾. La DM2 se diagnostica tarde, alrededor de un 30 a 50% de las personas desconocen su problema por meses o años (en zonas rurales esto ocurre casi en el 100%) y en los estudios de sujetos con DM2 recién diagnosticados, la prevalencia de retinopatía oscila entre 16 y 21%, la de nefropatía entre 12 y 23% y la de neuropatía entre 25 y 40%; ocupa uno de los primeros 10 lugares como causa de consulta y de mortalidad en la población adulta. Además los estudios económicos han demostrado que el mayor gasto de atención a la persona con diabetes se debe a las hospitalizaciones y que ese gasto se duplica cuando el paciente tiene una complicación micro o macrovascular y es cinco veces más alto cuando tiene ambas ⁽³³⁾. (Anexo 1)

En Colombia la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 oscila entre el 4 y el 8%, en función del rango de edad de la población estudiada. En las zonas rurales es menor del 2%; el mestizaje, el envejecimiento y los factores asociados a la urbanización son los principales determinantes de la epidemia de diabetes que se observa en la región ⁽³⁴⁾.

Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador los casos notificados para DM2 fueron 92 629 en el 2010. De lo revisado en Chimborazo los registros reportan una cifra global de casos de diabetes mellitus, más un, no se conocen el dato exacto del número de diabéticos tipo 2 y tipo 1.

TABLA 3. Diabetes. Algunos países de Latinoamérica y el Caribe. Prevalencia mayor 7%.

País	Prevalencia %		
	1995	2010	2025
Global	5.7		8.1
Uruguay	8.1		8.8
México	7.7		12.3
Argentina	7.4		8.1
Chile	6.1		8.3
Cuba	5.4		8.3
Brasil	5.2		7.2
Colombia	4.9		7.5
Ecuador*		6,3	

*NOTA: Se determinó la tasa de Diabetes Mellitus tipo 2 en relación a la población del Ecuador según el último censo en el 2010.

FUENTE: Altamirano L. Medicina Actual. Epidemiología y Diabetes. Rev Fac Med UNAM 2001;44(1):37

2.2.2.3. FACTORES DE RIESGO

Los factores que influyen en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 son:

- Edad mayor o igual a 45 años
- Historia familiar de diabetes mellitus en familiares de primer grado de consanguinidad
- Índice de masa corporal (IMC) mayor de 25Kg/m²
- Sedentarismo
- GAA o ITG
- High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) bajo o triglicéridos elevados
- Hipertensión arterial con o sin tratamiento
- Diabetes mellitus gestacional previa
- Macrosomía, historia de abortos repetitivos o mortalidad perinatal
- Uso de drogas hiperglicemiantes (corticoesteroides, tiazidas, betabloqueantes)
- Dislipidemia: triglicéridos (TG) > 250 mg/dL y/o colesterol HDL < 35 mg/dl

- Categorías de riesgo incrementado de diabetes (glucosa alterada en ayunas e intolerancia a los carbohidratos)
- Patologías asociadas a resistencia a la insulina como enfermedad ovárica poliquística o acantosis nigricans
- Antecedente personal de enfermedad vascular y/o coronaria
- Predisposición étnica (latinos, nativos americanos, afroamericanos, asiáticos o personas procedentes de las islas del Pacífico).
- Sedentarismo

2.2.2.4. FISIOPATOLOGÍA

La diabetes mellitus tipo 2 está relacionada con dos condiciones: 1) resistencia a la insulina y 2) déficit de insulina por deterioro de la función de la célula beta pancreática. Para vencer la resistencia a la insulina la célula beta inicia un proceso que termina en el aumento de la masa celular produciendo mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo). Inicialmente logra compensar la resistencia a la insulina y mantener los niveles de glucemia normales, sin embargo, con el tiempo la célula pierde su capacidad para mantener la hiperinsulinemia compensatoria produciéndose un déficit relativo de insulina, y finalmente aparece la hiperglucemia en un principio en los estados post-prandiales y luego en ayunas.

Resistencia a la insulina

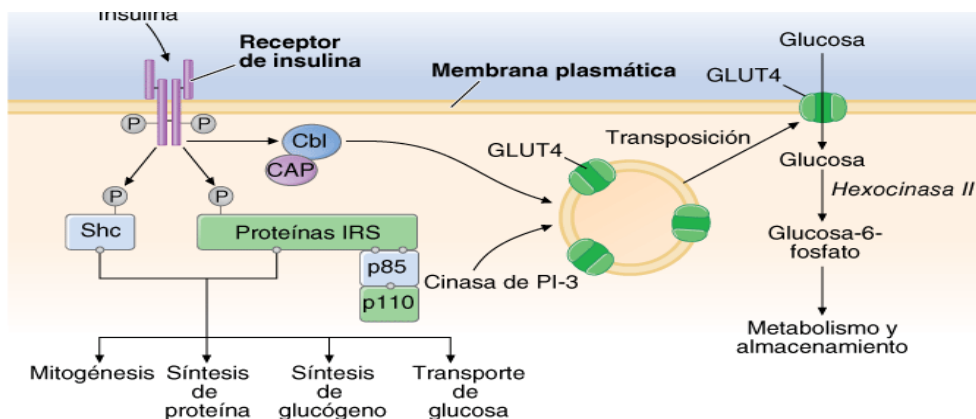
La resistencia a la insulina es un fenómeno fisiopatológico en el cual para una concentración dada de insulina, no se logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia. El índice de HOMA-IR (Homeostatic model assement) nos permite calcular de manera simplificada la resistencia a la insulina, donde se calcula que el punto de corte normal es de 3.5 ⁽³⁵⁾.

$$HOMA-IR = [\text{Insulina (ugUI/ml)} * \text{Glucemia (mg/dl)}] / 405$$

El adipocito parece orquestar todo este proceso, es una célula que básicamente acumula ácidos grasos (AG) en forma de triglicéridos (TG) pero que además, a través de múltiples señales conocidas como adipocinas pueden influenciar otros órganos. Su capacidad de almacenamiento se ve limitada por su tamaño, al alcanzar ocho veces el mismo no puede seguir almacenando ácidos grasos, generando migración de estos hacia órganos que en condiciones normales no lo hacen, como son el músculo esquelético y el hígado ⁽³⁶⁾.

La unión de la insulina a su receptor fosforila el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) en los aminoácidos tirosina, activando la vía de la fosfoinositol 3 cinasa (PI3-K). La PI3-K y la vía Cbl activan la translocación de vesículas que contiene los transportadores de la glucosa (Glut 4) desde el citoplasma hasta la membrana celular, generando poros que permiten la entrada de la glucosa a la célula. Con la llegada de los ácidos grasos libres (AGL) se activa el diacilglicerol (DAG) y posteriormente la proteína C; esta a su vez fosforila IRS pero ya no en los aminoácidos tirosina sino en los aminoácidos serina, como consecuencia de esto el IRS ya no queda disponible para la insulina, ocasionan la resistencia a la insulina. El músculo es el principal órgano blanco de la insulina, ya que ahí se deposita por efecto de la insulina el 80% de la glucosa circulante; tras la llegada de los ácidos grasos bloquea las señales de la insulina, lo que lleva a una resistencia de la insulina en el tejido muscular esquelético⁽³⁶⁾.

FIGURA 1. Vía de transducción de señales de la insulina en el músculo esquelético



FUENTE: Fauci A. Braunwald B. Kasper D. Hauser S. Long D. Jameson J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. China: The McGraw-Hill Companies 2009. Vol II. pag 2279.

Daño de la célula beta

Este proceso se asocia con una predisposición genética de tal manera que no todos los individuos desarrollaran diabetes mellitus tipo 2 a pesar de presentar resistencia a la insulina. El proceso del daño de la célula beta tiene relación con la producción de estrés oxidativo, derivado de la oxidación de la glucosa (glicogenólisis) y de la oxidación de los ácidos grasos libres (betaoxidación). El estrés oxidativo disminuye factores de transcripción expresados en páncreas y duodeno (PDX-1) que ayudan a la reparación y regeneración de la célula beta. Es muy probable que el daño inicial sea más un efecto de lipotoxicidad propio de la liberación de los ácidos grasos libres desde adipocitos resistentes a la insulina pero que en la medida que avanza la enfermedad se perpetúa por la glucotoxicidad. ⁽³⁷⁾

Glucotoxicidad versus Lipotoxicidad en la DM2

Ambos términos reflejan dos de las principales hipótesis que se han asociado a la etiopatogenia de la DM2. El modelo más clásico corresponde al efecto glucotóxico el cual considera a la hiperglicemia como el factor primario generado por una causal común de RI asociada a la obesidad y la pérdida progresiva de la funcionalidad de la célula beta pancreática ⁽³⁸⁾. Esta hipótesis le entrega a la hiperglicemia y al metabolismo mitocondrial un papel central en las complicaciones asociadas a la enfermedad.

Una segunda hipótesis corresponde a la lipotoxicidad, la cual considera a la hiperglicemia, a la RI y a la disfunción beta pancreática como secundaria frente a efecto agresor que tendrían los lípidos, la lipotoxicidad y el depósito ectópico de grasa ⁽³⁹⁾. La acumulación ectópica de lípidos en los islotes del páncreas puede provocar destrucción por lipotoxicidad de las células beta y precipitar la hiperglicemia. Uno de los principales apoyos que encuentra esta hipótesis deriva de los estudios asociados a las nuevas cirugías como el “banding” gástrico, donde la

corrección del peso y la sobrecarga lipídica ha llegado a generar una remisión de hasta el 70% de la diabetes ⁽⁴⁰⁾.

Existe evidencia que sigue apoyando la presencia de ambos mecanismos, dado que en la gran mayoría de los pacientes con DM2 suele presentarse el efecto gluco y lipotóxico casi en forma simultánea. La evidencia más actual sigue indicando que ambos procesos son muy relevantes, que la lipotoxicidad tendría un papel más preponderante en la RI y que la glucotoxicidad sería un factor absolutamente importante en la disfunción de la célula beta ⁽⁴⁰⁾.

Estrés oxidativo y complicaciones en la DM2

El estrés oxidativo se define como el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas y radicales libres, que provocan daño oxidativo de las macromoléculas y no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes de defensa ⁽⁴¹⁾.

Los radicales libres (RL) son especies químicas (átomos, iones o moléculas) con un electrón desapareado en su orbital más externo, lo que le da una configuración espacial inestable y, por lo tanto, una gran capacidad de reaccionar con otras sustancias, entre los que encontramos el radical libre de oxígeno. Además se forman compuestos que no poseen electrones impareados, y que son precursores o moléculas intermedias para la formación de radicales libres ⁽⁴²⁾. Tanto los radicales libres como las especies reactivas son potencialmente dañinos.

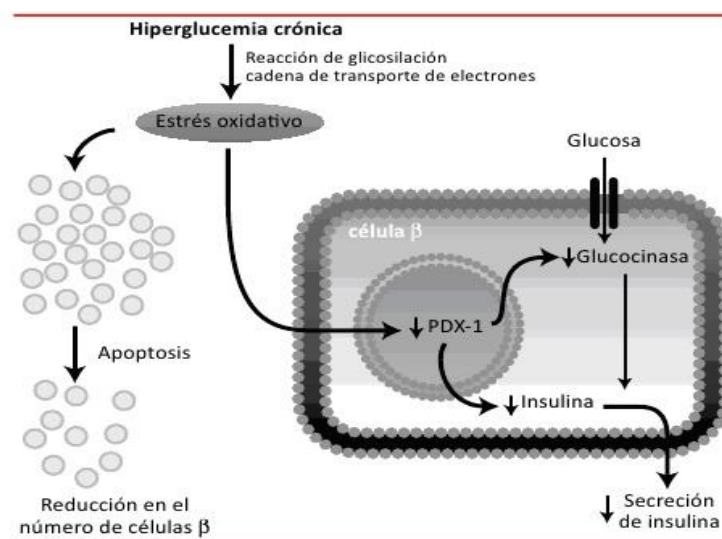
Aunque la mitocondria usa la fosforilación oxidativa (OXPHOS) para convertir las calorías provenientes de la dieta en energía utilizable, va generando especies oxígeno reactivas (ROS) como un subproducto tóxico. En la DM2, el incremento del flujo de ácidos grasos libres en la mitocondria incrementa la producción de ROS, las cuales a su vez interfieren con la señalización de la insulina. Al ingerir una dieta altamente calórica, los individuos con un defecto parcial en la OXPHOS sobrecargan sus mitocondrias con excesivas calorías, hiperpolarizando su potencial de membrana, y

bloqueando la utilización tisular de glucosa. La glucosa no metabolizada permanece en sangre y provoca una alteración en la señalización a nivel de las células β para secretar insulina.

En las **células β** , el exceso de ROS mitocondrial inhibe la producción mitocondrial de ATP, este fenómeno genera una declinación en la secreción de insulina debido a una cantidad inadecuada de ATP para activar a la glucoquinasa, además la baja relación ATP/ADP no permite activar el canal de potasio ATP dependiente. La resultante de este proceso genera elevados niveles de glucosa, pero baja concentración de insulina en sangre, fenómeno llamado “diabetes independiente de insulina”. Si la sobrecarga calórica continúa, la célula β pancreática activa el sistema de permeabilidad mitocondrial β celular (mtPTP β celular) poniendo en marcha el proceso de apoptosis, generando por tanto diabetes dependiente de insulina ⁽⁴³⁾.

El estrés oxidativo crónico mitocondrial en los **tejidos periféricos** subsecuentemente daña la retina, células vasculares endoteliales, neuronas periféricas y las nefronas del riñón, lo que da lugar a las complicaciones microvasculares de la diabetes ⁽⁴³⁾.

FIGURA 2. Efecto del estrés oxidativo sobre el número y la función de las células B



FUENTE: El Dr. Rizza en su presentación en el congreso de la Asociación americana de diabetes del 2010 discutió la importancia de la resistencia de la insulina en el hígado.

2.2.2.5. DETECCIÓN OPORTUNA

La diabetes tipo 2 no se diagnostica frecuentemente hasta que no aparezcan complicaciones, un tercio de todas las personas no han sido diagnosticadas. La prueba de detección se realiza para identificar personas asintomáticas con probabilidad de tener diabetes o prediabetes, la glicemia en ayunas es la prueba más sencilla para el tamizaje oportuno de diabetes mellitus tipo 2 en personas asintomáticas, sin embargo, la prueba de oro para el tamizaje de diabetes en estudio sigue siendo la medición de la glucemia 2 horas post carga de glucosa, que se recomienda generalmente en pacientes con GAA ⁽⁴⁴⁾. Los criterios para la detección oportuna de la diabetes mellitus tipo 2 son ⁽⁴⁵⁾:

Los Criterios para la detección oportuna de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes >0=45 años son:

- ✓ En todos, especialmente en personas con IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$
- ✓ Si el análisis es normal repetir cada 3 años

Los criterios para la detección oportuna de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes <45 años:

- ✓ Si tiene sobrepeso u otro factor de riesgo para diabetes mellitus
- ✓ Si el análisis es normal repetir cada 4 años

El rastreo anual e incluso más frecuente, está recomendado en las siguientes condiciones:

- ✓ Glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa
- ✓ Presencia de complicaciones compatibles con diabetes mellitus
- ✓ Hipertensión arterial
- ✓ Enfermedad coronaria

2.2.2.6. VALORACIÓN CLÍNICA Y METABÓLICA

La diabetes mellitus es una enfermedad asintomática que generalmente se manifiesta mediante sus complicaciones, suele caracterizarse por la presencia de síntomas agrupados como 4 P: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Al tratarse de una enfermedad crónica requiere de intervención multidisciplinaria, la historia clínica detallada permitirá evaluar el estado del paciente desde un punto de vista integral.

El control de esta patología elimina los síntomas, evita las complicaciones agudas y disminuye la incidencia y progresión de las complicaciones crónicas microvasculares.

Metas de control

El estándar de oro en la evaluación del grado de control es la HBA1C por ser el indicador que mejor expresa la variabilidad de los niveles de glucemia en ayunas, postprandiales e interprandiales. Se debe tener en cuenta que para la mayoría de estos parámetros no existe un umbral por debajo del cual se pueda asegurar que la persona con diabetes nunca llegará a desarrollar complicaciones, por consiguiente las metas que se presentan en las tabla son en cierta medida arbitrarias y se han establecido con base en criterios de riesgo-beneficio al considerar los tratamientos actuales, pero pueden cambiar con los resultados de nuevos estudios.

Se han nominado como niveles "adecuados" aquéllos con los cuales se ha logrado demostrar reducción significativa del riesgo de complicaciones crónicas y por lo tanto se consideran de bajo riesgo. Niveles "inadecuados" son aquellos por encima de los cuales el riesgo de complicaciones es alto ⁽⁴⁶⁾.

TABLA 4. Metas de control en DM2

Glicemia en ayunas	70-110 mg/dl
Glicemia postprandial de 2h	< 140 mg/dl
HbA1c	< 7%
LDL	LDL < 100 mg/dl LDL < 70 mg/dl (con muy alto o alto riesgo CV)
HDL (hombres y mujeres)	>40 mg/dl
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Microalbuminuria	< 30 mg/g creatinina
Presión arterial	< 130/80 mmHg
IMC	>19 y < 25

FUENTE: Luján AL. Collazo c. Palasti S. García Silvia. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Arch Med Interna 2010,XXXII(Supl 1):S12- S21

2.2.2.7. TRATAMIENTO

Los objetivos terapéuticos de la diabetes mellitus tipo 2 son: ⁽¹⁷⁾

1. Lograr la desaparición de los síntomas relacionados con la hiperglicemia y el control de los restantes factores de riesgo cardiovasculares asociados.
2. Retrasar la aparición de las complicaciones crónicas micro y macroangiopáticas, o enlentecer su progresión de estar ya presentes al diagnóstico.
3. Educar al paciente implicándolo activamente en el control de su enfermedad.

Los dos pilares fundamentales para conseguir dichos objetivos son la actuación sobre el estilo de vida y las medidas farmacológicas (fármacos orales o insulina). Se debe insistir en la importancia del tratamiento no farmacológico basado en una dieta, plan de ejercicios adecuados a cada paciente, y el abandono del alcohol y del tabaco.

2.2.2.7.1. Tratamiento No Farmacológico

El tratamiento no farmacológico, sigue siendo el único tratamiento integral capaz de controlar simultáneamente la mayoría de los problemas metabólicos de la persona con diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento no farmacológico se basa en tres pilares fundamentales:



PLAN DE ALIMENTACIÓN

El plan de alimentación es el pilar fundamental del tratamiento de la diabetes, ya que no es posible controlar la enfermedad y sus complicaciones sin una adecuada alimentación.

La dieta debe ser individualizada y adaptada a las condiciones de vida del paciente. Cada individuo debe recibir instrucciones dietéticas de acuerdo con su edad, sexo, estado metabólico, situación biológica (embarazo, etcétera), actividad física, enfermedades intercurrentes, hábitos socioculturales, situación económica y disponibilidad de los alimentos en su lugar de origen. Además se debe fraccionar la dieta en cinco a seis porciones diarias: desayuno, colación, almuerzo, colación, merienda y cena (ésta última para pacientes que se aplican insulina en la noche). Con el fraccionamiento mejora la adherencia a la dieta y se reducen los picos glucémicos postprandiales, resulta especialmente útil en los pacientes en insulino terapia.⁽⁴⁷⁾.

La sal deberá consumirse en cantidad moderada (seis a ocho gramos) y sólo restringirse cuando existan enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal) ⁽⁴⁷⁾.

No se recomienda el consumo frecuente de bebidas alcohólicas, pero cuando se consuman bebidas alcohólicas deben siempre ir acompañadas de algún alimento, ya que el exceso de alcohol puede producir hipoglucemia en personas que utilizan hipoglucemiantes orales o insulina. Está contraindicado en personas con hipertrigliceridemia. Las infusiones como café, té, aromáticas y mate no tienen valor calórico intrínseco y pueden consumirse libremente. Los jugos tienen un valor calórico considerable y su consumo se debe tener en cuenta para no exceder los requerimientos nutricionales diarios, es preferible que se consuma la fruta completa en lugar del jugo. Los jugos pueden tomarse como sobremesa pero nunca para calmar la sed, en estos casos se debe preferir el agua ⁽⁴⁸⁾.

Es recomendable el consumo de alimentos ricos con alto contenido de fibra especialmente soluble (50 g/día) ya que mejoran el control glucémico, reducen la hiperinsulinemia y reducen los niveles de lípidos ⁽⁴⁸⁾.

Cálculo del valor calórico total

El valor calórico total (VCT) dependerá del estado nutricional de la persona y de su actividad física:

- La persona con $IMC > 25$ se manejará con dieta hipocalórica. Se debe calcular al menos una reducción de 500 (Kcal) kilo calorías diarias sobre lo que normalmente ingiere, aunque la mayoría de las dietas hipocalóricas efectivas contienen un VCT entre 1.000 y 1.500 kcal diarias. Esto implica sustituir la mayoría de las harinas por verduras, restringir la grasa contenida en los productos cárnicos y limitar el consumo de aceite vegetal.

- La persona con IMC entre 19 y 25 debe recibir una dieta normocalórica. El VCT se calcula entre 25 y 40 kcal por kilogramo (Kg) por día según su actividad física. Si ha logrado mantener un peso estable con la ingesta habitual, sólo requiere modificaciones en sus características y fraccionamiento más no en su VCT.
- En la persona IMC < 19 que no tenga historia de desnutrición, la pérdida de peso generalmente indica carencia de insulina. Por lo tanto sólo puede recuperarlo con la administración simultánea de insulina y alimentos cuyo valor calórico no tiene que ser necesariamente superior al normal.

Proporción de los nutrientes

Ingesta de proteínas: se recomienda no excederse de 1 gramo (g) por kg de peso corporal al día.

Ingesta de carbohidratos: éstos deben representar entre el 50% y el 60% del valor calórico total ⁽¹⁴⁾, prefiriendo los complejos con alto contenido de fibras solubles como las leguminosas (granos secos), vegetales y frutas enteras con cáscara, descartar los azúcares simples (miel, panela, melaza, azúcar).

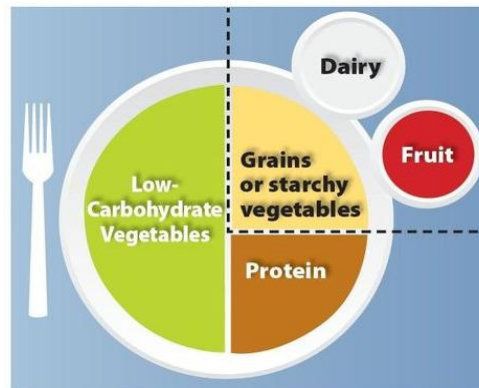
Ingesta de grasas: éstas no deben constituir más del 30% del VCT. Se debe evitar que más de un 10% del VCT provenga de grasa saturada. Es recomendable que al menos un 10% del VCT corresponda a grasas monoinsaturadas, el resto debe provenir de grasas poliinsaturadas. Los aceites monoinsaturados y el eicosapentanoico (de pescado) tienen un efecto benéfico sobre los triglicéridos.

Métodos comunes para planear las comidas

- a) *El método de la división del plato:* La diferencia clave es que ponemos los alimentos que contienen una gran cantidad de hidratos de carbono (cereales y

vegetales con almidón, frutas y lácteos) en el cuadrante superior derecho del gráfico (cada porción es de aproximadamente 15 gramos de carbohidratos). Esto ayuda a los pacientes a ajustar la cantidad total de carbohidratos que consume en cada comida. ⁽⁴⁹⁾

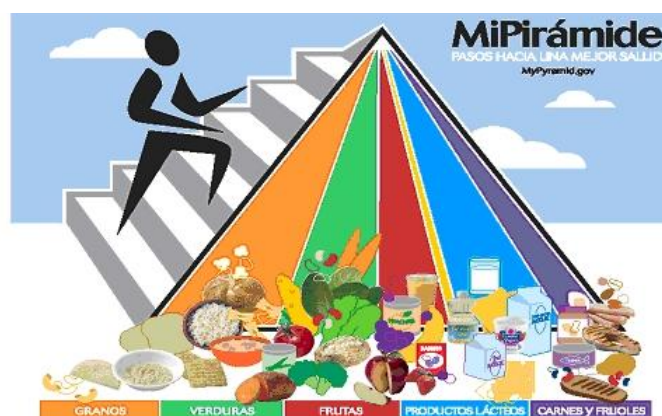
FIGURA 3. Método del plato



FUENTE. Cardoza K. For Teens, A Healthier Life Is Not Always In Reach. Wamu 88.5. 2011 April 29. News.

- b) *La pirámide de alimentos:* es una herramienta que se utiliza para mostrar el tipo y la cantidad de alimentos que uno necesita por día. Recientemente modificada para tener en cuenta las nuevas pautas alimentarias (MyPyramid) y ahora tiene seis bandas de diferentes colores que representan los grupos de alimentos escalones a un lado que enfatizan la actividad física.

FIGURA 4. My Pyramid



FUENTE. Cardoza K. For Teens, A Healthier Life Is Not Always In Reach. Wamu 88.5. 2011 April 29. News.

c) *Listas de intercambios*: para diabéticos es un programa desarrollado por la Asociación Estadounidense de Dietética y la Asociación Estadounidense de Diabetes, se utilizan para equilibrar la cantidad de calorías, carbohidratos, proteínas y grasas que se consumen por día. Hay seis grupos en la lista de intercambio: grupo del almidón, grupo de las frutas, grupo de los lácteos, grupo de los vegetales sin almidón, grupo de las carnes y sustitutos de la carne, y el grupo de las grasas ⁽⁴⁹⁾. Cada porción de alimentos dentro de un grupo de intercambio tiene aproximadamente la misma cantidad de carbohidratos, proteínas, grasas y calorías que los otros alimentos de ese mismo grupo. Por esta razón, los alimentos que se encuentran en el mismo grupo pueden intercambiarse, pero los alimentos de un grupo no pueden sustituirse por alimentos de otro grupo.

EJERCICIO FÍSICO

Actividad física es todo movimiento corporal originado en contracciones musculares que genere gasto calórico. El ejercicio es una subcategoría de actividad física que es planeada, estructurada y repetitiva, debe cumplir con las siguientes metas:

- A corto plazo, cambiar el hábito sedentario, mediante caminatas diarias al ritmo del paciente.
- A mediano plazo, la frecuencia mínima deberá ser tres veces por semana en días alternos, con una duración mínima de 30 minutos cada vez.
- A largo plazo, aumento en frecuencia e intensidad, conservando las etapas de calentamiento, mantenimiento y enfriamiento. Se recomienda el ejercicio aeróbico (caminar, trotar, nadar, ciclismo, etcétera).

HÁBITOS SALUDABLES

Es indispensable que toda persona con diabetes evite o suprima el hábito de fumar, ya que el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares aumenta significativamente.

2.2.2.7.2. Tratamiento Farmacológico

El doble efecto fisiopatológico coexistente: 1) resistencia a la insulina periférica y hepática y 2) disminución de la secreción de insulina de las células beta del páncreas son la base del mecanismo de acción de los dos grupos principales de fármacos orales disponibles: drogas insulinosecretoras (sulfonilureas y meglitinidas) y drogas insulinosensibilizadoras (biguanidas y tiazolidenionas). Otros grupos de fármacos orales incluyen a los inhibidores de la absorción intestinal de monosacáridos y las incretinas.

DROGAS INSULINOSECRETORAS O SECRETAGOGOS

Sulfonilureas: Estimulan la liberación de insulina de las células beta pancreáticas, las más utilizadas actualmente son: la glibenclamida, glipicida, glicacida, glimepirida, gliquidona. La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) recomienda a las sulfonilureas en monodroga como fármacos de segunda línea, o de primera línea ante contraindicación para el uso de metformina ⁽⁵⁰⁾. Este grupo de fármacos reduce tanto las glicemias de ayuno como las postprandiales. Son hasta hoy los fármacos hipoglucemiantes más potentes, sobretodo todo la glibenclamida, motivo por el que es poco recomendable en ancianos y en personas con comorbilidades en las que un evento hipoglucémico implique mayor severidad.

Meglitinidas: Estimulan la liberación de insulina con un perfil de acción más rápido y breve que las sulfonilureas, entre lo que encontramos a repaglinida y nateglinida, se trata de fármacos reguladores prandiales de la glicemia. La ALAD recomienda a las meglitinidas en monodroga como fármacos de segunda línea y reconoce su mayor

utilidad en asociación con drogas insulinosensibilizadoras cuando éstas no logran controlar las glicemias postprandiales ⁽⁵¹⁾. La eliminación es principalmente biliar y se puede utilizar en insuficiencia renal leve y moderada. Los efectos colaterales son muy escasos e infrecuentes, las hipoglicemias se presentan con igual incidencia pero menor severidad que las provocadas por las sulfonilureas ⁽⁵²⁾.

DROGAS INSULINOSESIBILIZADORAS

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran las biguanidas y las glitazonas, a las cuales se les podría clasificar como fármacos protectores óseos y fármacos que aumentan el riesgo de fractura, respectivamente.

Fármacos hipoglucemiantes protectores óseos

Biguanidas: Inhiben la neoglucogénesis hepática mejorando la sensibilidad hepática a la insulina, la metformina es el fármaco más estudiado y de mayor relevancia clínica de este grupo. Es el antidiabético de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Ejerce efectos beneficiosos sobre muchos aspectos del síndrome de resistencia a la insulina: disminuye la obesidad central, disminuye las cifras de triglicéridos y LDL, aumenta el HDL y mejora la fibrinólisis. Los efectos secundarios más comunes son las molestias digestivas y la más grave o poco frecuente la acidosis láctica ⁽⁵³⁾.

Además la metformina tiene un efecto *protector óseo* (reducción en la frecuencia de fracturas) que han reportado otros autores en estudios de corte con pacientes bajo tratamiento con este fármaco ⁽⁵⁴⁾. Induce la diferenciación osteoblástica de las células progenitoras de la médula ósea y formación del hueso, a través de la fosforilación/activación de AMPK y subsecuente inducción de factor de transcripción osteogénico Runx-2 ⁽⁵⁵⁾. La metformina previene los efectos deletéreos de los AGEs sobre osteoblastos, en un estudio en ratas no diabéticas se determinó

que la metformina promueve diferenciación osteoblástica, y mejora la celularidad y microarquitectura femoral tanto en ratas no diabéticas como diabéticas, e incrementa la reparación de lesiones óseas inducidas ⁽⁵⁶⁾.

Fármacos hipoglucemiantes que aumentan el riesgo de fractura

Derivados Tiazolidínicos O Tiazolidenionas O Glitazonas: Pertenecen a este grupo la rosiglitazona y pioglitazona. Activan los receptores PPAR-gamma aumentando la sensibilidad insulínica a nivel periférico, músculo y tejido graso. Es una droga de segunda o tercera línea por los costos y en general se usa en terapia asociada (metformina o sulfonilureas). Dado que ambas tienen metabolización hepática, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o edad avanzada. Este grupo de fármacos causa retención hídrica con edema periférico, las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) desaconsejan esta asociación en insuficiencia cardíaca congestiva sobre todo la rosiglitazona. La troglitazona (suspendida en el mercado) mostró hepatotoxicidad ⁽⁵⁷⁾.

Aumenta el ***riesgo de fracturas***, particularmente de las manos, los brazos y los pies ⁽⁵⁸⁾. Se han observado riesgo de fracturas atípicas, en mujeres posmenopáusicas, por lo que el seguimiento debe ser cercano. Tanto los hombres como en las mujeres tratados con glitazonas podrían tener un mayor riesgo de fracturas óseas. Este riesgo es directamente proporcional a la duración del tratamiento, que ya es significativo a partir del primer año de tratamiento. La pioglitazona tiene mayor riesgo fracturas que la rosiglitazona. Existe plausibilidad biológica: las tiazolidenionas afectan el metabolismo óseo a través de la activación de los receptores-PPAR-gamma en el hueso ⁽⁵⁹⁾.

INHIBIDORES DE LA ALFA GLUCOSIDASA (ACARBOSA Y MIGRITOL)

Inhiben las alfa glucosidasas intestinales, retrasando la absorción de hidratos de carbono al impedir la escisión de disacáridos a monosacáridos ⁽⁶⁰⁾. No provocan por sí solos hipoglicemias, pero pueden aparecer si están asociados a otros antidiabéticos orales. Produce flatulencia. Está contraindicado en el embarazo, niños, enfermedades intestinales crónicas. ⁽⁶¹⁾

ANÁLOGOS DE LAS INCRETINAS

Se denomina efecto incretina a un efecto fisiológico que consiste en mayor secreción insulínica tras la ingestión oral de glucosa frente a la administración de una cantidad equivalente de glucosa por vía intravenosa, está inducido mayoritariamente por la acción de dos hormonas gastrointestinales: Glucagon Like Peptide (GLP1) y el Gastric Inhibitory Peptide (GIP), conocidos como las incretinas. Los análogos de la incretinas potencian el efecto de la incretina, incrementa de forma glucosa-dependiente la secreción de insulina de las células beta pancreáticas (no produce hipoglicemia), reduce la secreción inapropiada de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico, pérdida de peso (los análogos de la GLP1).

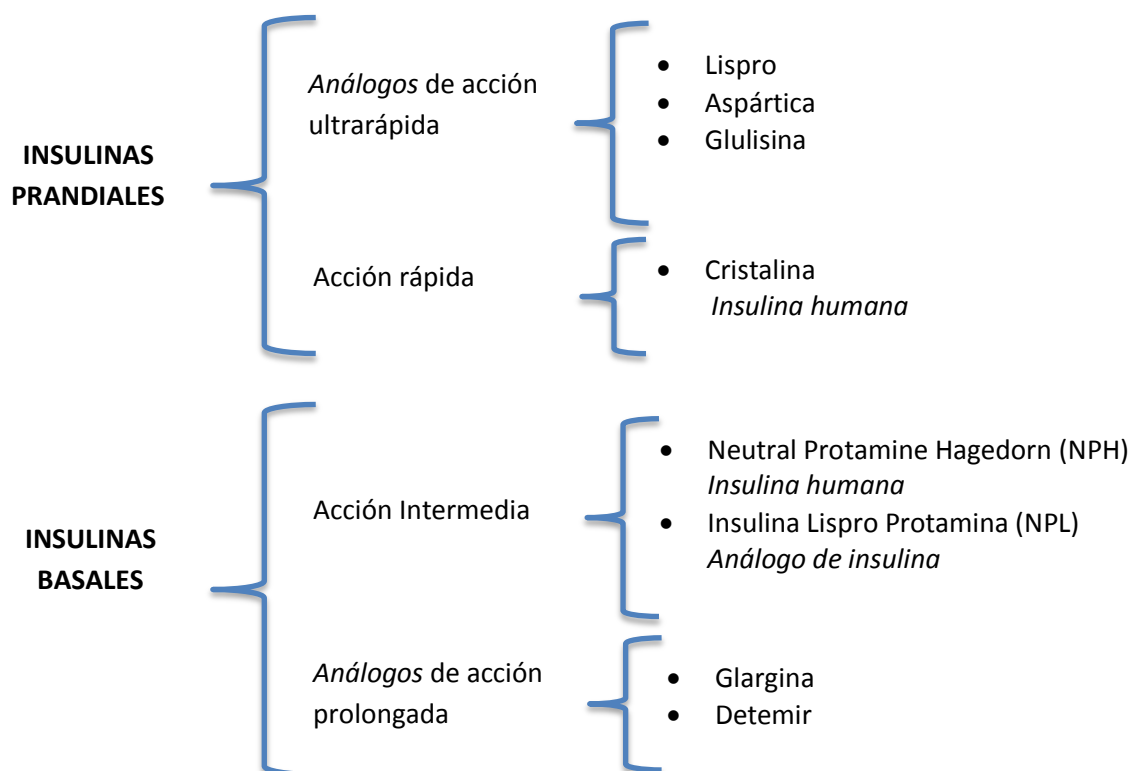
Los inhibidores de enzima dipeptidil peptidasa (DPP-4) (Sitaliptina-Vildagliptina-Saxagliptina), inhiben la DPP4 y aumentan los niveles circulantes de GLP1 y de GIP activos, promoviendo mayor acción de las incretinas fisiológicas. Recomendado en pacientes con intolerancia a la metformina o en asociación con metformina, glitazonas o insulina. Los agonistas de la GLP1 resistentes a la degradación por la DPP4 (Exenatida, liraglutida), en presencia de hiperglucemia son un potente secretagogo de insulina, reduciendo la hiperglucemia posprandial sin producir hipoglicemia, produce además enlentecimiento del vaciado gástrico y aumenta la sensación de saciedad. Recomendado en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 asociada con metformina o sulfonilureas en pacientes que no alcanzan un control glicémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos medicamentos ⁽⁶²⁾.

INSULINOTERAPIA

La diabetes mellitus al ser una enfermedad progresiva en algún momento de su evolución requerirá tratamiento con insulina para lograr un buen control metabólico. Tradicionalmente se usaba la insulina como último recurso luego del fracaso del tratamiento con antidiabéticos orales. Hoy en día se tiende cada vez más a insulinar precozmente al paciente con DM2. ⁽⁴³⁾

Actualmente las insulinas humanas biosintéticas son obtenidas por ingeniería genética, las más modernas se denominan análogos de la insulina, estas últimas son insulinas de “diseño” son consecuencia de la alteración bioquímica de la molécula de insulina modificando su inicio, momento máximo y duración de acción, con el objetivo de crear preparados que simulen la secreción insulínica fisiológica ⁽⁶²⁾.

Las insulinas pueden clasificarse de acuerdo a sus perfiles farmacocinéticos en preparaciones de: acción ultrarrápida, de acción rápida, de acción intermedia y de acción prolongada. Cabe considerar la sustitución insulínica en términos de insulinas prandiales (bolo) y basales ⁽⁶³⁾.



Esquema Terapéutico

Al momento de iniciarlo deben tenerse en cuenta varios aspectos del paciente, que nos van a determinar si es candidato a recibir insulina y valorar si instauramos un tratamiento combinado o exclusivo, y dentro de este último convencional o intensificado. Estos factores son: hábitos de vida, edad, motivaciones, estado general de salud, capacidades para el autocuidado, contexto familiar y social, nivel de glucemia y objetivos o metas.

Tratamiento Combinado: En caso de estar ante un paciente que no cumple las metas bajo tratamiento con combinación de antidiabéticos orales (persiste con HbA1c > 7 g% luego de 3 meses de tratamiento), o que el médico opta por usar insulina precozmente. La terapia combinada consiste en agregar una insulina basal (NPH, Glargina o Detemir) pudiendo mantener los antidiabéticos a dosis máximas toleradas ⁽⁶⁵⁾. La combinación de insulina puede ser tanto con insulinosensibilizadores como con secretagogos. En general la insulina se inicia en dosis de 0,2 UI/kg/día ⁽⁶⁶⁾. Inicialmente en una dosis de preferencia nocturna, dado que genera supresión de la producción hepática de glucosa, mejora la glicemia de ayuno coincidiendo con el fenómeno del alba. La monitorización se realiza con la glucemia de ayuno, debiendo modificar la dosis de insulina de a 2 unidades internacionales (UI) ajustando a la glucemia capilar. En general se ajusta la dosis cada 3 días ⁽⁶⁶⁾.

TABLA 5. Ajuste de dosis de insulina

Glicemia basal mg/dl	Dosis de insulina
Menor de 55	-4 UI
Entre 55 y 70	-2 UI
Entre 70 y 110	Mantener dosis
Entre 110 y 145	+ 2 UI
Entre 145 y 160	+ 4 UI
Entre 160 y 180	+ 6 UI
Mayor a 180	+ 8 UI

FUENTE: Luján AL. Collazo c. Palasti S. García Silvia. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Arch Med Interna 2010,XXXII(Supl 1):S12- S21

Insulinoterapia Exclusiva: En cuanto al tratamiento exclusivo con insulina este se divide en convencional e intensificado.

- El *tratamiento convencional* consiste en repartir la dosis total de insulina NPH en 2 dosis, administrando dos tercios antes del desayuno y un tercio antes de la cena. También incluye la administración de insulinas premezcladas.
- El *tratamiento intensivo* consiste en la administración de varios tipos de insulinas con 3 o 4 inyecciones diarias, se administra una insulina basal (NPH, Glargina y Detemir) asociada a bolos preprandiales de insulinas rápidas (cristalina, lispro, aspártica y glulisina) para cubrir los requerimientos insulínicos vinculados a la ingesta.

La dosis variará desde 0,2 UI/kg día en diabetes mellitus tipo 2 con reserva funcional hasta 0,5 a 1 UI/kg día en no obesos o 1 a 1,5 UI/kg día en obesos, estos dos últimos con reserva funcional agotada ⁽⁶⁷⁾. Cuando se inicie la insulina, comenzar con una insulina de acción intermedia a la hora de dormir, o una insulina de acción prolongada a la hora de dormir o de mañana. Después de 2-3 meses, si los niveles de glicemia en ayuno están dentro del rango de objetivo, pero la HbA1c $\geq 7\%$, medir la glucosa sanguínea antes del almuerzo, de la cena y de la hora de dormir y según los resultados, agregar una segunda inyección. Después de 2-3 meses, si la glucosa sanguínea antes de las comidas está fuera del rango, es posible que se necesite agregar una tercera inyección; si la HbA1c aún es $\geq 7\%$ medir los niveles postprandiales a las 2 horas y ajustar la insulina preprandial de acción rápida ⁽⁶⁷⁾.

El principal efecto secundario, es la hipoglucemia, más frecuente y grave en pacientes con planes intensificados. Además lipodistrofia, ganancia de peso, cambios en la refracción del cristalino vinculados a corrección rápida de la glucemia por lo

que se debe advertir al paciente sobre estos cambios que suelen durar 2 a 4 semanas (68).

2.2.2.8. PROTOCOLO TERAPÉUTICO DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA (MSP) DEL ECUADOR

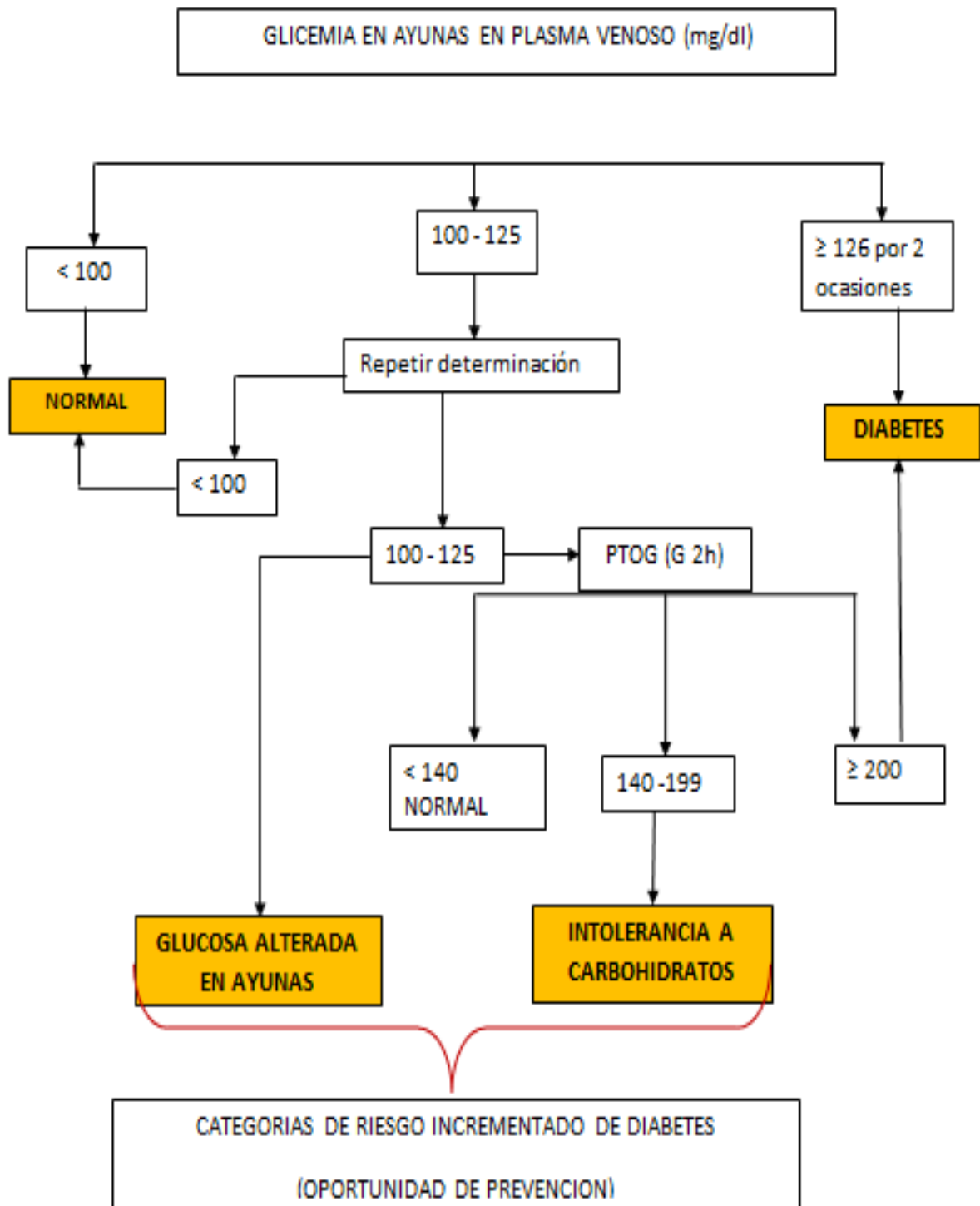
El objetivo del MSP es proporcionar un protocolo de fácil manejo por niveles de atención para los equipos de salud, basado en evidencia científica, que les permita tomar decisiones adecuadas con respecto a la clasificación, diagnóstico, tratamiento, prevención y normas de seguimiento de Diabetes mellitus. (Anexo 2)

TABLA 6. COMPONENTES DE LA EVALUACIÓN INTEGRAL DE DIABETES CRITERIOS DE TAMIZAJE EN POBLACIÓN ADULTA ASINTOMÁTICA

Historia Médica	Edad, y características de aparición de la diabetes (Cetoacidosis, hallazgos de laboratorio). Tiempo de diagnóstico Patrones de alimentación, actividad física, estatus nutricional Tratamientos previos y respuesta a la terapia Tratamiento actual (farmacológico y no farmacológico) Complicaciones (Cetoacidosis, hipoglucemia, etc.) micro o macrovasculares Problemas psicosociales
Examen físico	Peso, talla, IMC, CA Presión arterial (ortostatismo si fuese necesario) Fondo de ojo Palpación del tiroides Examen de la piel (acantosis nigricans) Examen integral de los pies (inspección, palpación de pulsos, reflejo aquileo, determinación de propiocepción, vibración y sensibilidad con monofilamento)
Evaluación de laboratorio	HbA1C si no se cuenta con un valor en los 3 meses previos. Si no se ha realizado en el último año: * pruebas de función hepáticas * microalbuminuria * TSH (diabetes tipo 1, dislipidemia, mayores de 50 años) * Perfil lipídico * Función renal

FUENTE: Protocolo del MSP del Ecuador

ALGORITMO DIAGNOSTICO - MSP



FUENTE: Protocolo del MSP del Ecuador

En América Latina cada región tiene sus propios retos en cuanto al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, y que son generados fundamentalmente por las condiciones sociales, culturales, económicas, familiares, información médica, temores, supersticiones, etc. Las recomendaciones aquí vertidas han tomado en cuenta las guías actuales acopladas a la disponibilidad del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del país (CNMB) ⁽⁴⁸⁾.

TABLA 7. MANEJO NO FARMACOLOGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (Muchos de los pasos deben realizarse simultáneamente) El tratamiento no farmacológico se puede dividir en dos aspectos: 1. Educación diabetológica y 2. Cambios en los estilos de vida (CEV)	NIVEL		
	I	II	III
EDUCACION DIABETOLOGICA: Por tratarse de una enfermedad crónica, progresiva, irreversible y muchas veces incapacitante, la diabetes mellitus afecta la vida tanto de la persona que la padece, como de su entorno familiar social y laboral. El proceso educativo en diabetes es parte fundamental en el tratamiento y permite a la persona con diabetes convertirse en protagonista de su enfermedad, al involucrarse activamente en los objetivos del tratamiento junto a su equipo de salud. La Educación es un derecho de la persona con diabetes, y una obligación de los prestadores de salud. Es una actividad terapéutica de igual importancia o inclusive mayor que cualquiera de los otros componentes del tratamiento y como tal debe estar bajo la responsabilidad y dirección del Equipo de Salud, debe cumplir con estándares mínimos y ser evaluada periódicamente.	X	X	X
CAMBIOS EN LOS ESTILOS DE VIDA <ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Una reducción de peso entre el 5 y 10 % en pacientes con DM2 con sobrepeso u obesidad disminuye a su vez la resistencia a insulina, mejora los valores de glucosa y lípidos, y disminuye la tensión arterial. ○ Realizar al menos 150 min/semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada (caminar, trotar, nadar, etc.) ha demostrado mejorar el control de la glicemia, disminuye la HbA1c, el riesgo cardiovascular, contribuye en la reducción de peso, mejora el perfil lipídico y ayuda al control de la TA. ○ Lo recomendable es realizar ejercicio fraccionado 3 o 4 veces por semana para cumplir el total de 150 minutos por semana. 	X	X	X
<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en hábitos alimenticios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fraccionar el total de la alimentación habitual del día en 5 o 6 porciones, lo cual mejora la adherencia a la alimentación saludable, reduciendo los picos glicémicos postprandiales y 	X	X	X

<p>evitando el hambre voraz, los atracones y los episodios de hipoglicemia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alimentación diaria equilibrada con un aporte de carbohidratos del 50 - 60 %, proteínas 10 - 20 % y grasas menos del 30 % (menos del 7% de grasas saturadas) rica en fibra y restringida en azúcares simples y en sal. ○ Se sugiere una disminución del 7% de grasas en la dieta, la cual se logra al evitar el consumo de yema de huevos, margarinas y grasas de origen animal, frituras y productos lácteos enteros, aumentar el consumo de grasas de pescado, aceite de oliva, soya y aguacate. ○ Sugerir lecturas de etiquetas alimentarias. 			
<ul style="list-style-type: none"> ● Abandono del cigarrillo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fumar aumenta el riesgo de enfermedad vascular cerebral, coronaria y periférica. El fumador pasivo también está expuesto a riesgo cardio-vascular. El abandono por completo del cigarrillo disminuye el riesgo de enfermedad coronaria. ○ El abandono del cigarrillo puede ir acompañado de incremento ponderal; sin embargo, se debe animar al paciente y recordarle que el peso puede ser controlado con ejercicio. 	X	X	X
<ul style="list-style-type: none"> ● Abandono del consumo de alcohol 	X	X	X
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO			
<p>Es necesario enfatizar que, el tratamiento con drogas en la diabetes mellitus tipo 2, incluye el tratamiento de hipertensión arterial, dislipidemia, alteraciones procoagulantes y otros (31-32)</p>			
<p>De acuerdo al grado de control y estado clínico se definen a dos grupos de pacientes (31-32):</p> <p>GRUPO 1: Pacientes con glicemia menor a 240 mg/dl. A1c menor a 9 % y clínicamente estables</p> <p>GRUPO 2: Pacientes con glicemia \geq 240 mg/dl y/o A1c \geq 9%</p> <p>a. Poco sintomáticos sin cetosis</p> <p>b. Catabólicos: sintomáticos, bajando de peso y con tendencia a la cetosis</p>			
	X	X	X
Tabla 1. Metas en el manejo Integral del paciente con diabetes			
GLICEMIA EN AYUNAS	70 – 120 mg/dl		
GLICEMIA POSTPRANDIAL DE 2 HORAS	< 140 mg/dl		
HbA1c	< 7 %		
LDL	< 100 mg/dl		

	< 70 mg/dl **			
HDL (mujeres y varones)	> 40 mg/dl			
TRIGLICERIDOS	< 150 mg/dl			
MICROALBUMINURIA (RAC)*	< 30 mg/gr creatinina			
MICROALBUMINURIA EN ORINA DE 24 horas	< 30 mg/dl			
PRESION ARTERIAL	< 130/80 mm Hg			
IMC	>19 a < 25 Kg/m2			
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL	≤ 80 cm en mujeres ≤ 90 cm en hombres			
* Relación albumina/creatinina				
** Con enfermedad cardiovascular				
¿Cómo iniciar el tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 clinicamente estables con glicemia < 240 mg/dl y A1c < 9%?				
CTEV + METFORMINA (Titular según respuesta hasta alcanzar en forma progresiva la dosis máxima de 2,5 g/ día si fuese necesario). OBJETIVO: Lograr la meta terapéutica (Tabla 1) en tres meses		X	X	X
En caso de contraindicación o intolerancia digestiva a Metformina considerar el uso de SULFONILUREAS (1-2-3-4-31-32-33).				
¿Que hacer en la falla a monoterapia?				
El tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 deberá ser muy dinámico y buscar un control óptimo en el menor plazo posible como regla general.		X	X	X
Hay consenso que en un plazo de 1 a 3 meses el paciente debe alcanzar las metas de control con MONOTERAPIA. Si no se logran Iniciar asociación de METFORMINA+GLIBENCLAMIDA				
Algunos pacientes podrían requerir una combinación de tres fármacos.			X	X
¿Cómo manejar al paciente con sobrepeso que no se controla con monoterapia y que sigue subiendo de peso?				
Estos pacientes no suelen estar siguiendo la prescripción hacia un estilo de vida saludable y requieren una vigilancia más estrecha para insistir en un plan alimentario adecuado, practicar ejercicio y suspender definitivamente todos los carbohidratos simples.		X	X	X
Junto con intensificar estas medidas, se recomienda ajustar a dosis máxima de METFORMINA.				
De acuerdo a las circunstancias del paciente, 3 a 6 meses será el tiempo límite para considerar un cambio hacia una combinación de medicamentos				

si no se están logrando los objetivos terapéuticos.																							
<p>¿Qué hacer si no se logran las metas de control con una combinación oral?</p> <p>Esto será un indicador de una mayor falla en la producción de insulina.</p> <p>De acuerdo a la historia natural de la diabetes mellitus tipo 2, en esta etapa, la mayoría de los pacientes requieren INSULINA para lograr la meta terapéutica. Inicialmente se puede lograr control con una dosis nocturna de Insulina NPH o Glargina asociada a los fármacos orales y en una fase posterior avanzar a una insulinización completa.</p> <p>Un límite de 1 a 3 meses es el tiempo considerado para efectuar ajustes.</p>	X	X	X																				
<p>En la intensificación de la insulino terapia se pueden usar diferentes alternativas de manejo.</p> <p>En muchos pacientes en esta etapa se logra buen control con dos dosis de mezcla en combinación variable de insulina NPH y Rápida o bien una combinación de análogos de insulina de acción Lenta (Glargina) con ultra rápida (Lispro).</p> <p>Hay que considerar que hay pacientes con comportamiento metabólico muy inestable, con tendencia a la Hipoglicemia, que pueden requerir el uso de análogo de acción prolongada (Glargina) con una dosis de Insulina rápida o análogo ultrarápido (Lispro) antes de cada comida.</p> <p>En esta etapa de insulino terapia intensiva se recomienda derivar al paciente con el especialista o tratarlo con su asesoría.</p> <p>Tabla 2. Características de los diferentes tipos de Insulina disponibles en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB) de Ecuador.</p> <table border="1" data-bbox="308 1563 1198 1787"> <thead> <tr> <th>INSULINA</th> <th>INICIO DE ACCION</th> <th>PICO DE ACCION</th> <th>DURACION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rápida o Regular</td> <td>30 a 60 min</td> <td>2 a 3 hr</td> <td>6 a 8 hr</td> </tr> <tr> <td>Intermedia o NPH</td> <td>2 a 4 hr</td> <td>4 a 10 hr</td> <td>12 a 18 hr</td> </tr> <tr> <td>Lispro</td> <td>5 a 15 min</td> <td>30 a 90 min</td> <td>3 a 5 hr</td> </tr> <tr> <td>Glargina</td> <td>2 a 4 hr</td> <td>No hay</td> <td>24 hr</td> </tr> </tbody> </table>	INSULINA	INICIO DE ACCION	PICO DE ACCION	DURACION	Rápida o Regular	30 a 60 min	2 a 3 hr	6 a 8 hr	Intermedia o NPH	2 a 4 hr	4 a 10 hr	12 a 18 hr	Lispro	5 a 15 min	30 a 90 min	3 a 5 hr	Glargina	2 a 4 hr	No hay	24 hr		X	X
INSULINA	INICIO DE ACCION	PICO DE ACCION	DURACION																				
Rápida o Regular	30 a 60 min	2 a 3 hr	6 a 8 hr																				
Intermedia o NPH	2 a 4 hr	4 a 10 hr	12 a 18 hr																				
Lispro	5 a 15 min	30 a 90 min	3 a 5 hr																				
Glargina	2 a 4 hr	No hay	24 hr																				
<p>¿Cómo iniciar el tratamiento del paciente con diabetes tipo 2 clínicamente inestable?</p> <p>Se establecen dos opciones terapéuticas según la estabilidad clínica:</p> <p>a) Clínicamente poco sintomático, con poca variación de peso y sin cetosis,</p>	X	X	X																				

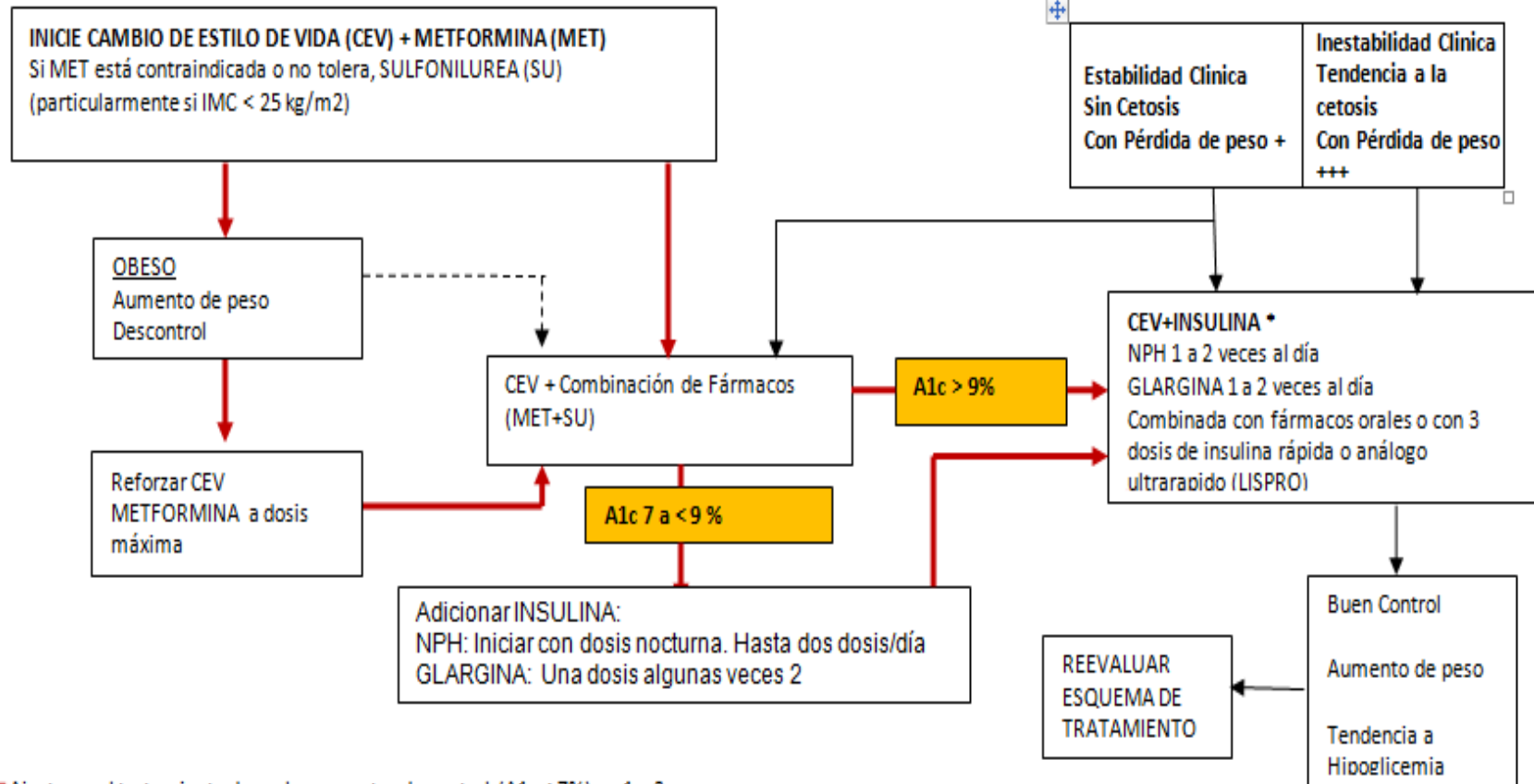
<p>iniciar tratamiento con una combinación de fármacos, lo que permite de una manera más rápida corregir el estado metabólico, reducir la glucotoxicidad y ajustar los valores de glicemia de ayuno, postprandial y A1c. En caso de no responder en un periodo de 1 a 3 meses cambiar a un esquema de insulina.</p>			
<p>b) Pacientes con pérdida de peso en forma acelerada, muy sintomático y con cetosis. Iniciar tratamiento con insulina.</p> <p>Insulinoterapia con dos dosis de mezcla NPH/Rápida. Mezcla de Análogos de acción ultrarápida/Intermedia o considerar una dosis de Glargina con bolos de insulina rápida o análogo de acción ultrarápida preprandial.</p> <p>En algunos pacientes que logran estabilidad metabólica habiendo recuperado peso y con tendencia a hipoglicemias se debe reevaluar el manejo y considerar la posibilidad de cambiar a fármacos orales. Situación que puede presentarse especialmente en pacientes con diabetes de reciente inicio.</p> <p>Otros pacientes se deberán mantener en un esquema de insulina para lograr control.</p> <p>Sin embargo algunos casos serán candidatos a un esquema intensivo de tratamiento con múltiples dosis de insulina. En estas circunstancias siempre deberá ser tratado por un especialista.</p>		<p>X</p>	<p>X</p>

FUENTE: Protocolo del MSP del Ecuador

ALGORITMO DE MANEJO TERAPEUTICO

Glucosa de ayuno ≥ 126 mg/dl < 240 mg/dl y/o A1c < 9%

Glucosa de ayuno ≥ 240 mg/dl y/o A1c $\geq 9\%$



— Ajuste en el tratamiento de no lograr metas de control (A1c <math>< 7\%</math>) en 1 a 3 meses

* Manejado o asesorado por un especialista

ADAPTADO: Documento de posición De ALAD con Aval de Sociedades de Diabetes y Endocrinología de América Latina sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2. 2010

FUENTE: Protocolo del MSP del Ecuador

2.2.3. METABOLISMO ÓSEO

La resistencia ósea refleja la integración de la **densidad** y la **calidad** ósea. La *densidad* se expresa en gramos de mineral por área. La *calidad* ósea se define por la arquitectura, velocidad de recambio, daño de fatiga y mineralización. El hueso sufre un proceso involutivo relacionado con la edad, que tanto en el hombre como en la mujer es inevitable y progresivo, y que se acentúa en la mujer a partir de la menopausia. ⁽⁶⁹⁾ La osteoporosis es un trastorno generalizado del esqueleto que se caracteriza por una alteración de la *resistencia ósea*, que aumenta el riesgo de fractura.

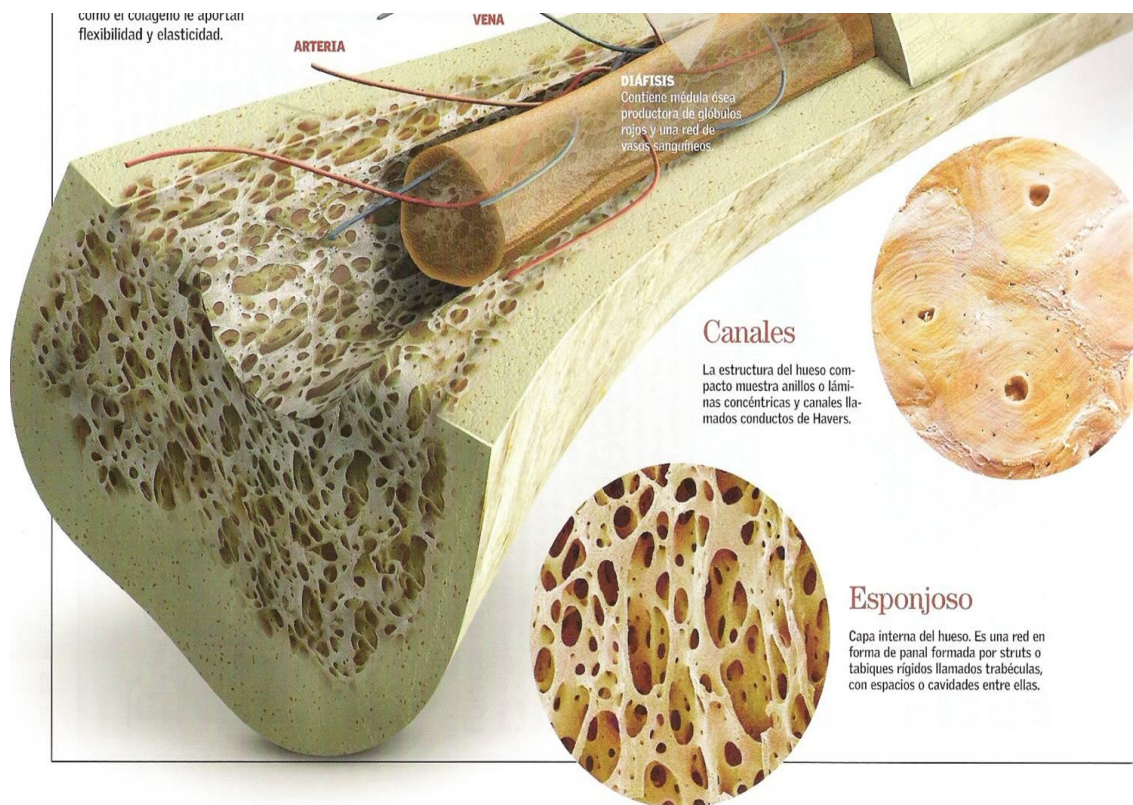
La masa ósea en cualquier edad es el resultado de dos variables; la cantidad de hueso acumulado durante el crecimiento (pico de masa ósea) y la consecuente proporción del hueso perdido. Una insuficiente acumulación de masa esquelética durante la juventud posibilita una mayor incidencia de fracturas en fases posteriores de la vida ⁽⁷⁰⁾.

2.2.3.1. ESTRUCTURA DEL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo se clasifica en dos tipos: Compacto (denso) y Esponjoso o Trabecular. Si se realiza un corte transversal de un hueso, se reconocen dos disposiciones estructurales diferenciadas del tejido óseo: una capa compacta y densa que forma la parte externa del hueso que se denomina **hueso compacto** y tejido óseo que tiene forma de una esponja y forma un reticulado en el interior con trabéculas (finas espículas anastomosadas) ocupadas por la médula ósea que se denomina **hueso esponjoso**.

Casi todo el espesor del hueso en la diáfisis está formado por tejido óseo compacto y una pequeña cantidad de tejido óseo esponjoso rodea la cavidad medular. En la epífisis sucede lo contrario, pues la capa de tejido óseo esponjoso es gruesa y el hueso compacto apenas forma una delgada cubierta exterior.

FIGURA5. Estructura ósea



2.2.3.2. COMPOSICIÓN DEL TEJIDO ÓSEO

El agua representa un 20% del peso total del hueso y el 80% restante corresponde a los sólidos que le dan las propiedades físicas al tejido óseo. Los componentes

extracelulares del hueso constan de un componente mineral íntimamente ligado a la matriz orgánica ⁽⁷¹⁾.

El **componente orgánico** del hueso incluye matriz extracelular formada por fibra de colágena tipo I (90-95%) ⁽⁷²⁾. La porción no colagenosa de la matriz orgánica contiene proteínas séricas como la albúmina y proteínas de producción local entre éstas encontramos las proteínas de adhesión y señalización celular (la trombospodina, la osteopontina y fibronectina), proteínas fijadoras de calcio (proteína gla de la matriz y osteocalcina) y proteoglicanos (biglucano y decorina); estas proteínas cumplen diferentes funciones: organizan las fibras de colágeno, inician el proceso de mineralización y de fijación de la fase mineral a la matriz. Las fibras de colágena unidas se unen entre sí por una sustancia especial de cemento; esta última se denomina sustancia fundamental (glucosaminoglicanos [GAG] o polisacáridos proteicos en su forma de proteoglicanos) producida por los osteocitos. El componente orgánico representa 1/3 de su peso y le proporciona las características de flexibilidad y elasticidad ⁽⁷²⁾.

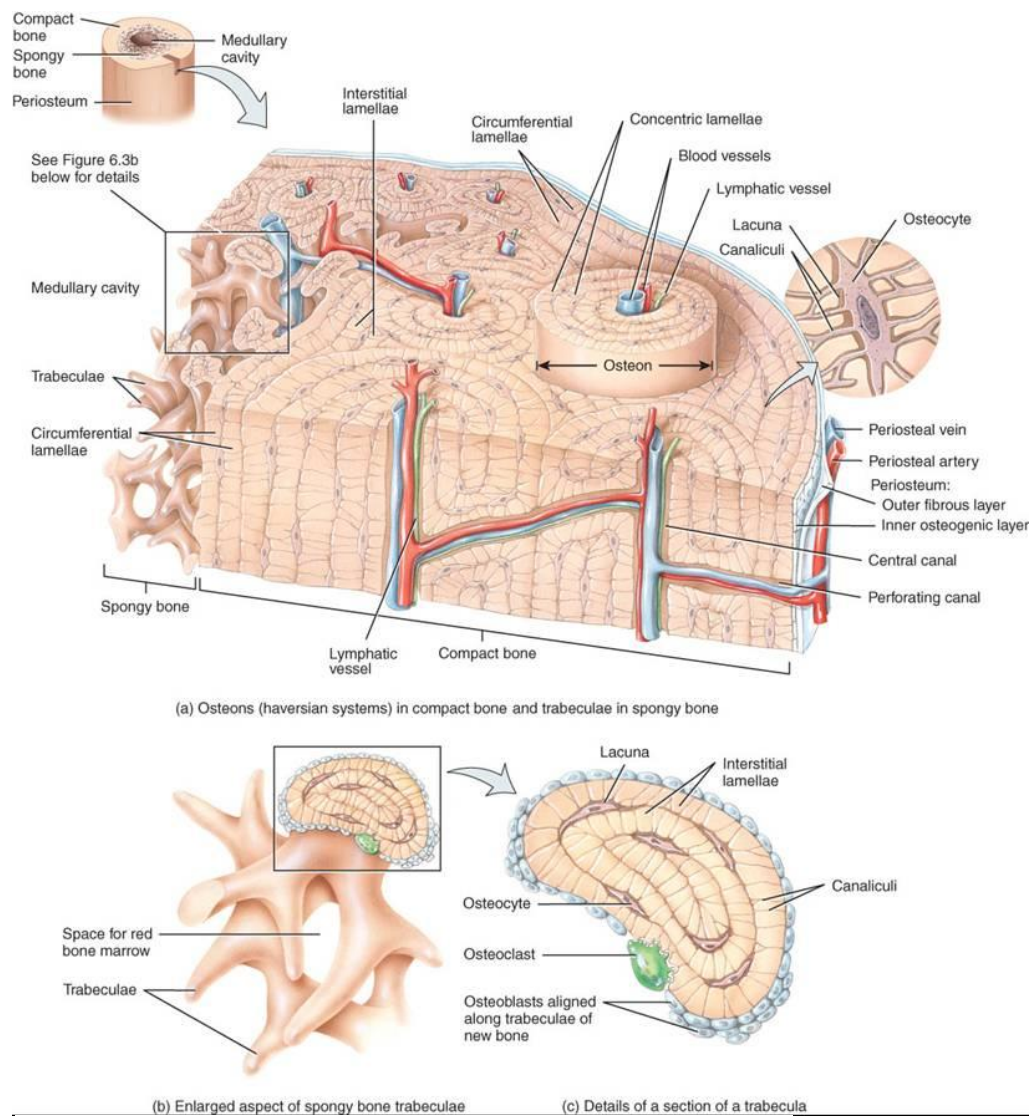
El **componente inorgánico o mineral** (principalmente calcio y fósforo), representan 2/3 de su peso y le da las características de “dureza y rigidez” al hueso ⁽⁷²⁾.

Además el tejido óseo está compuesto por **células** diferenciadas y permanentes del que reciben el nombre de *osteocitos*, y otras transitorias que son los *osteoblastos* responsables de la formación del tejido óseo y *osteoclastos* encargados de la resorción de dicho tejido. La formación, el crecimiento y desarrollo del tejido óseo depende necesariamente de un equilibrio entre la formación y resorción del tejido.

Unidad del tejido óseo

La “osteona” o sistema haversiano formada por un canal central que contiene vasos sanguíneos y fibras nerviosas. La osteona está compuesta de capas concéntricas (laminillas) de matriz mineralizada dispuestas como los anillos de crecimiento del tronco de un árbol. En cada capa hay cavidades llamadas “lagunas” que contienen cada una un osteocito, a partir de cada laguna se expanden abundantes canales pequeños llamados “canaliculos” que las conectan con el canal haversiano.

FIGURA 6. Sistema de Havers



FUENTE: <http://www.uaz.edu.mx/histo/TortorAna/ch06/ch06.htm>

2.2.3.3. REMODELADO ÓSEO

Concepto

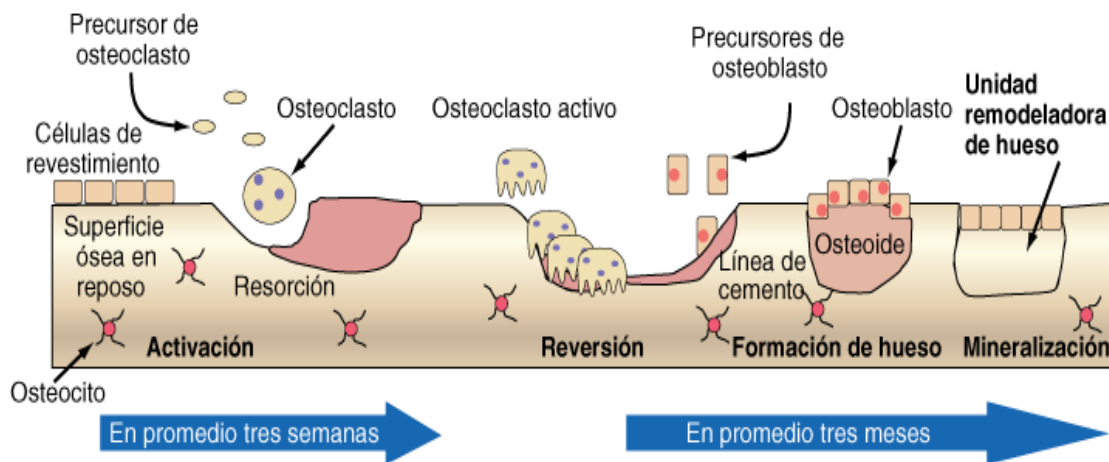
Por remodelado óseo se entiende el fenómeno de continua renovación al que está sometido el hueso. Este proceso implica la retirada de hueso antiguo y su sustitución por una matriz proteica sintetizada de novo, con posterior mineralización de la misma para formar el hueso. El proceso de remodelado tiene lugar en las unidades básicas de remodelado (BMU) formadas por un grupo acoplado de osteoclastos y osteoblastos que secuencialmente realizan la resorción y formación óseas. La vida media de las BMU es de 6 a 9 meses. Se calcula que en un momento determinado están activas entre 1,5 y 2 millones de estas unidades, no sólo en distintos lugares sino en distintos momentos funcionales. Éstas se renuevan al cabo del año, en un 3-4% en el hueso cortical y un 25-30% en el hueso trabecular. ^(71,72)

Ciclo de remodelado óseo

El ciclo de remodelado consta de cuatro fases secuenciales: activación, resorción, fase reversa y formación. ^(71,72) En la *activación* se produce el reclutamiento y activación de células mononucleares para formar preosteoclastos que se unen a la matriz ósea. La fase de *resorción ósea* está dada por los osteoclastos (células gigantes multinucleadas derivada de los precursores hematopoyéticos de la línea celular de los monocitos), comienza cuando los osteoclastos completamente diferenciados empiezan a segregar a la laguna de resorción (zona de sellado formada entre el borde rugoso de su membrana y la matriz ósea) protones y enzimas proteolíticas para disolver el componente mineral y la matriz orgánica. Dura de 2 a 4 semanas. Durante la *fase de reversa* se lleva a cabo el fenómeno conocido como acoplamiento o adecuación temporoespacial entre la acción de los osteoclastos y osteoblastos cuyos mecanismos no son bien conocidos. La fase de *formación ósea* tiene una duración

aproximada de 4 a 6 meses, aquí los osteoblastos derivados de las células madre mesenquimales sintetizan una nueva matriz orgánica de colágeno y regulan su posterior mineralización, transformándose después en osteocitos y células de revestimiento ⁽⁷²⁾. En el hueso trabecular el fenómeno tiene lugar en la superficie y el osteoclasto se desplaza de forma errática dando lugar a un hueco con forma de laguna (pero no es la laguna de resorción). Cuando se rellena el hueso nuevo, las láminas adoptan una disposición semilunar, paralelas unas a otras. En el caso del hueso cortical la actuación celular tiene lugar en el seno del mismo, de modo que los osteoclastos labran una cavidad cilíndrica y los osteoblastos al cerrarla dan lugar a un cilindro de láminas concéntricas que constituye la osteona.

FIGURA 7. Representación esquemática del remodelado óseo



FUENTE: Fauci A. Braunwald B. Kasper D. Hauser S. Long D. Jameson J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. China: The McGraw-Hill Companies 2009. Vol II. pag 2367.

Funciones del remodelado óseo

Las principales funciones del remodelado óseo son: el mantenimiento y adecuación de las características mecánicas del hueso mediante la sustitución del tejido óseo con lesiones de fatiga por tejido nuevo, contribuye a la homeostasis del organismo al

proporcionar acceso a los almacenes de calcio y fósforo del esqueleto, regula el equilibrio ácido base a través del comportamiento del hueso como una fuente de bicarbonato ⁽⁷³⁾, finalmente durante la resorción ósea se liberan factores de crecimiento y citocinas que pueden estar al servicio del normal funcionamiento óseo. Actualmente es de gran importancia la relación entre las células óseas (principalmente el osteoblasto) y el nicho de células madre hematopoyéticas ⁽⁷³⁾.

Regulación del remodelado óseo

El proceso de remodelado es complejo e integra diversos factores mecánicos, hormonales y locales. Asimismo, el conocimiento cada vez mayor de las vías de señalización celular que regulan el funcionamiento del tejido óseo dota de mayor dificultad al conocimiento exacto de este proceso.

Factores mecánicos

El ejercicio físico tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, que se reduce con la edad por el deterioro de las células mecanosensoras del hueso (osteocitos). Además, en modelos animales la carga mecánica se ha comprobado que estimula la transformación de las células del endostio en osteoblastos ⁽⁷⁴⁾.

Factores hormonales

La paratohormona (PTH) estimula la secreción del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF 1) e interleucinas 6 y 11 por los osteoblastos los que activa la diferenciación y función osteoclástica ⁽⁷⁵⁾. Su administración continuada produce un aumento de la actividad osteoclástica, mientras que su administración intermitente tiene efectos

osteoformadores. Otro efecto de la PTH es el aumento de la vida media de los osteocitos por disminución de su apoptosis. ⁽⁷⁶⁾

El calcitriol estimula la resorción ósea a través de su acción sobre los precursores osteoclasticos, aumenta la absorción intestinal de calcio, inhibe la secreción de PTH e interviene también en la mineralización ósea ⁽⁷⁷⁾.

La calcitonina in vitro inhibe la acción de los osteoclastos tras inducir un descenso en el número de receptores, aunque se desconoce la trascendencia biológica de esta acción ⁽⁷⁸⁾.

Los estrógenos y la testosterona desempeñan un importante papel antirresortivo del tejido óseo. En la actualidad se sabe que las células óseas expresan receptores para estrógenos y testosterona independientemente del sexo. El efecto antirresortivo de los estrógenos es más potente, y aunque ambos esteroides estimulan la formación ósea, la testosterona influye fundamentalmente sobre osteoblastos maduros, mientras que los estrógenos regulan la actividad osteoblástica en distintas fases de su desarrollo. ⁽⁷⁹⁾ Las gonadotropinas parecen actuar a nivel ósea de forma directa e independiente a la acción de los estrógenos destacando la hormona folículo estimulante (FSH) que actúa mediante receptores específicos en las células óseas. ⁽⁸⁰⁾

Los glucocorticoides a dosis farmacológicas disminuyen la masa ósea y probablemente deterioran la calidad del hueso, alterando la función y el número de los osteoblastos. Esta inhibición osteoblástica en parte se debe a su efecto sobre el sistema Wnt y el sistema del receptor gamma activado por la proliferación de peroxisomas (PRARY). En las fases iniciales estimulan la actividad osteoclastica, por facilitar el predominio del RANKL sobre la osteoprotegerina (OPG). Además inducen hiperparatiroidismo secundario, aumentan la calciuria e inhiben la secreción de hormonas sexuales ⁽⁸¹⁾.

Factores locales

Numerosos factores locales, paracrinos y autocrinos, influyen en el proceso de remodelado:

TABLA 8. Factores locales del remodelado óseo

Factor	Acciones a nivel óseo
IGF1	Estímulo de la replicación y activación de precursores osteoblásticos. Inhibición de la apoptosis de precursores osteoblásticos. Promueve la síntesis de la matriz ósea.
IGFBP 1-6	IGF-BP 4: Inhibición de la replicación y diferenciación osteoblástica. IGF-BP 5: Estímulo de la replicación y diferenciación osteoblástica.
IL1	Estímulo de los osteoclastos maduros.
IL3	Favorece la diferenciación de los precursores osteoclasticos.
IL4, 13 y 10	Participan en la maduración osteoclastica.
IL6	Acción sobre los precursores hematopoyéticos.
IL11	Estímulo de la producción de RANKL por los osteoblastos.
IL12 y 18	Promueve la formación de osteoclastos.
TGFβ	Inhibición de la apoptosis de los osteoblastos. Estímulo de la apoptosis de los osteoclastos. Estímulo la síntesis de OPG.
INFγ	Efecto inhibitor de la formación de los osteoclastos. Aumenta de la síntesis citoquinas (IL-18)
BMP	Favorece la diferenciación osteoblástica y de las células osteoprogenitoras.
NO	Mediador efecto anabólico de estrógenos. Participa en la respuesta mecánica del hueso. Inhibición osteoclastica.

IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1, IGFBP: proteínas transportadoras del factor de crecimiento insulínico tipo 1; IL: interleucina; TGFβ: factor de crecimiento transformable beta; INFγ: interferón gamma; BMP: proteínas morfogenéticas óseas; NO: óxido nítrico.

FUENTE: García A. Evaluación de papel de la esclerotina en el metabolismo óseo de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. [tesis doctoral] Granada: Universidad de Granada; 2012.

Osteoclastogénesis

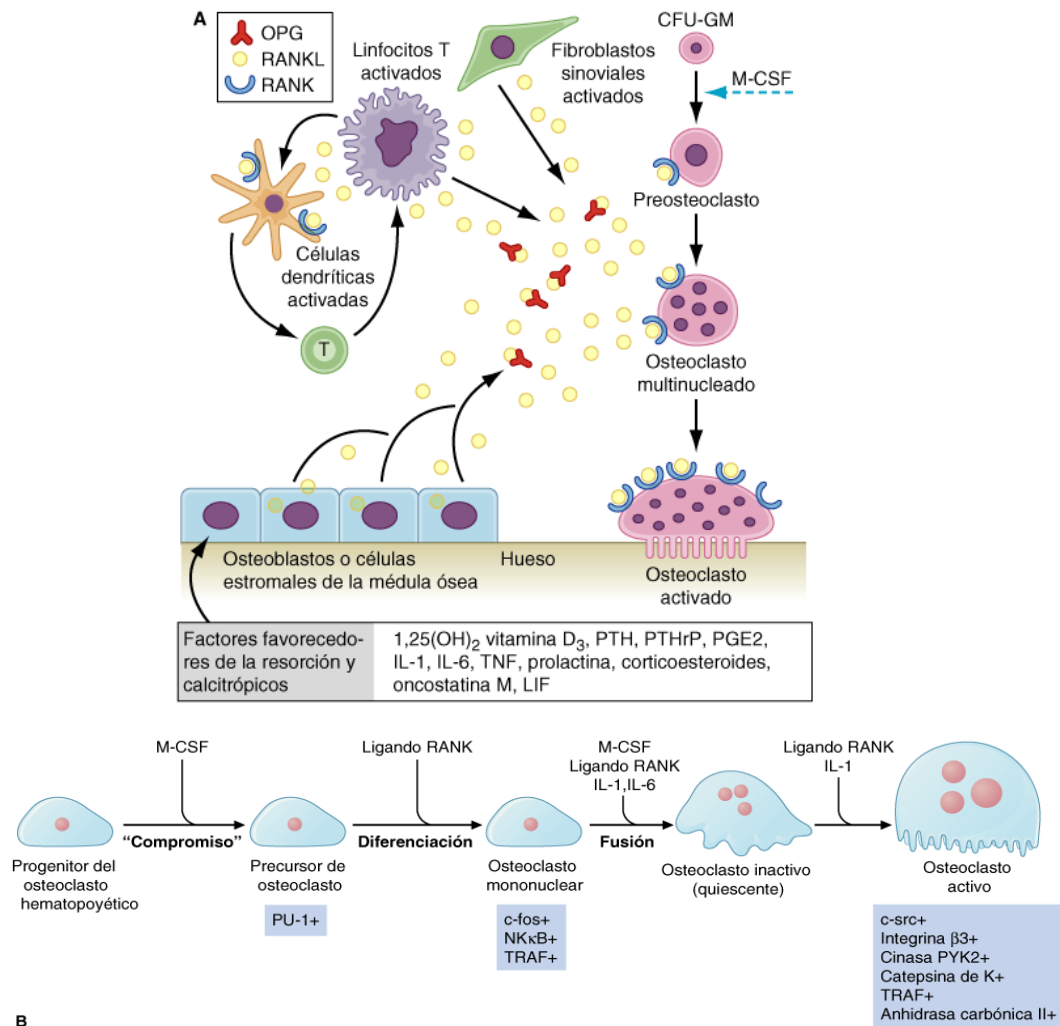
El osteoclasto es la célula que reabsorbe hueso y deriva de las células de estirpe hematopoyética. Para la osteoclastogénesis son fundamentales el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-SCF) y el RANKL ⁽⁶¹⁾. Estas dos proteínas existen tanto en la forma que se fija a las membranas como en la soluble, son producidas por las células estromales de la médula y por los osteoblastos derivados de éstas, por lo tanto el reclutamiento fisiológico de osteoclastos a partir de sus precursores mononucleares necesita la presencia de estas células no hematopoyéticas que residen en el hueso.

El primer paso de la osteoclastogénesis consiste en un proceso por el que los precursores de los osteoclastos se diferencian a preosteoclastos. Posteriormente estas células adquieren el receptor c-Fms que da lugar a proliferación celular bajo el estímulo de M-SCF. Este estímulo además activa las vías de señalización que inducen la supervivencia y proliferación de los precursores de los osteoclastos y determina la expresión del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK) ⁽⁸²⁾.

RANKL forma parte de la superfamilia de los factores de necrosis tumoral (TNF) es expresada por diversos tipos celulares: osteoblastos, células del estroma, células endoteliales y del sistema inmune. Su descubrimiento estuvo precedido por la identificación de su inhibidor fisiológico OPG a la que se une con gran afinidad y que está presente en distintos tejidos (sistema cardiovascular, pulmón, intestino, riñón) y células (células hematopoyéticas y del sistema inmune, osteoblastos). Los efectos del RANKL son mediados por RANK receptor de membrana altamente específico expresado por osteoclastos, células B y T. ⁽⁸³⁾

RANKL es el factor que regula la formación, diferenciación y supervivencia de los osteoclastos, por lo tanto, si predomina la producción de RANKL por las células osteoblásticas estimula la activación de osteoclastos y por tanto la resorción, mientras que si predominan los niveles de OPG este se une al RANKL disponible inhibiendo la resorción. La cascada de señalización que ocurre tras la unión de RANKL y RANK no se conoce en su totalidad, aunque se sabe que están implicados factores asociados al receptor de factor de necrosis tumoral (TNF) y especialmente el 6⁽⁸³⁾.

FIGURA 8. Vías que regulan el desarrollo de los osteoclastos

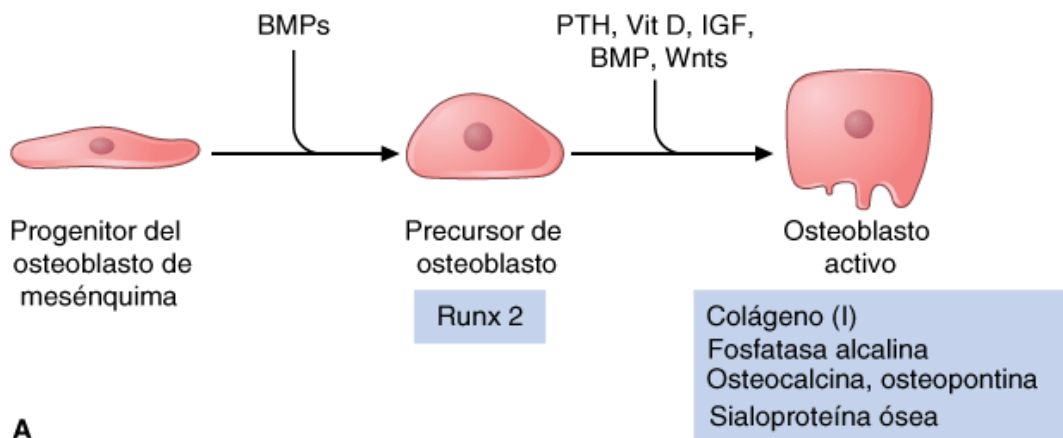


FUENTE: Fauci A. Braunwald B. Kasper D. Hauser S. Long D. Jameson J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. China: The McGraw-Hill Companies 2009. Vol II. pag 2366.

Osteoblastogénesis

Los osteoblastos proceden de las células madres mesenquimales, las mismas que tienen la capacidad para diferenciarse además en condrocito, fibroblastos, adipocitos y miocitos. La diferenciación a tipos celulares específicos de algún tejido concreto está dada por diversas vías de señalización reguladores de transcripción. El punto de convergencia de transducción de estas señales es la activación del factor de transcripción Runx2. En las etapas iniciales de la osteoblastogénesis destacan por su relevancia las proteínas morfogénicas óseas y las proteínas de la vía Wnt. Finalizada la proliferación, los preosteoblastos comienzan el proceso de maduración en el que sintetizan fosfatasa alcalina, colágeno I y proteínas no colágenas, convirtiéndose en osteoblastos activos. Estos se dirigen a la superficie ósea, establecen regiones de formación de hueso nuevo con depósito de matriz ósea (osteóide) e inducen posteriormente mineralización⁽⁸⁴⁾.

FIGURA 9. Vías que regulan el desarrollo de los osteoblastos



FUENTE: Fauci A. Braunwald B. Kasper D. Hauser S. Long D. Jameson J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17^a ed. China: The McGraw-Hill Companies 2009. Vol II. pag 2366.

El factor de transcripción Runx2 es un regulador del crecimiento celular y la diferenciación de los osteoblastos que además son importantes para la maduración de los condrocitos, mineralización del cartílago, migración de células endoteliales y la invasión vascular. Los genes diana de Runx2 comprenden tanto los que contribuyen a la formación ósea (osteocalcina, osteopontina, sialoproteína ósea, receptor de factor de crecimiento transformante beta [TGFB]) como los que regulan el metabolismo del hueso (colagenasa, OPG, RANKL) ⁽⁸⁵⁾.

Las proteínas morfogénicas óseas (BMP) pertenecen a la superfamilia del TGFB, inducen la formación ósea durante el desarrollo esquelético y originalmente se relacionaron con la formación ectópica de hueso. En el tejido adulto las BMP 2, 4, 7 son potentes inductores de la osteoblastogénesis que funcionan a través de un complejo de receptores específicos cuya unión conlleva la fosforilación en el citoplasma de las proteínas Smad 1-5 y su asociación con Smad 4. El complejo formado se trasloca al núcleo para regular la expresión génica. La acción de las BMP está controlada por inhibidores Smad y por varios de sus antagonistas como nogina y la cordina. También se ha demostrado que pueden estimular la resorción ósea y como característica única, inducen la diferenciación de células del tejido conectivo a células osteoprogenitoras. En la actualidad se está investigando su utilidad terapéutica en la reparación de fracturas. ⁽⁸⁶⁾

La vía de señalización Wnt en la regulación de la osteoblastogénesis es similar al papel ejercido por el sistema OPG/RANKL en la osteoclastogénesis. La acción de las proteínas Wnt y su vía de señalización median genéticamente la proliferación celular y el incremento de la actividad osteoblástica. Datos recientes parecen controlar indirectamente la osteoclastogénesis, ya que inducen la producción de OPG por el osteoblasto inhibiendo la diferenciación del osteoclasto y resorción ósea. ⁽⁸⁷⁾

Osteocito

Los osteocitos son osteoblastos diferenciados durante el proceso de remodelado. En el esqueleto adulto representan el 90-95% de todas las células óseas, frente al 4-6% representado por osteoblastos y 1-2% por osteoclastos ⁽⁸⁸⁾. La principal función del osteocito era de carácter mecanosensor, es decir, transductor de señales de tensión, aunque en la actualidad se ha confirmado que actúan en otros niveles. Esta célula actúa como regulador del remodelado óseo a través de sus conexiones con osteoclastos y osteoblastos, interviene en el metabolismo del fosfato y sintetizan o elimina matriz perilacunar. Así mismo, es fuente de factores solubles que no sólo actúan en las células diana de la superficie ósea sino en otros órganos por lo que también se ha propuesto una función endócrina ⁽⁸⁸⁾.

2.2.3.4. DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea importante en los pacientes con diabetes mellitus (DM). En la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha demostrado un aumento de la densidad mineral ósea en pacientes frente a individuos de la misma edad sin DM. Por el contrario, algunos estudios han mostrado una densidad mineral ósea (DMO) normal o inferior en la DM2. Esta discordancia quizá se debería a la actividad bifásica de la diabetes DM2 sobre la densidad ósea. Por lo tanto, las discrepancias en los resultados de los diversos trabajos pueden deberse a las diferencias metodológicas con inclusión de pacientes con duración, gravedad y tratamiento de la enfermedad muy variables.

El estudio de Rotterdam, el mayor estudio sobre la densidad mineral ósea (DMO) en DM2 basado en datos de densitometría ósea y los datos de fractura, confirmó que la presencia de DM2 tratada conlleva un mayor riesgo de fracturas a pesar de una mayor DMO en el cuello femoral y la columna lumbar. Un análisis de subgrupos reveló un

mayor riesgo de fracturas sólo en pacientes con DM2 tratados, pero un riesgo de fractura menor en pacientes con intolerancia a la glucosa ⁽⁸⁹⁾.

En un estudio coreano que evaluó 185 mujeres con diabetes tipo 2, la DMO de columna lumbar fue ligeramente mayor en comparación con un grupo control sano y la misma edad, y los valores de DMO se correlacionó negativamente con la edad, los años desde la menopausia, y en menor medida, con la duración de la enfermedad ⁽⁸⁹⁾.

Strotmeyer informó de una mayor DMO del 4-5% en la cadera, sin distinción de sexo y raza en los pacientes con DM2. Una pequeña población sólo de mujeres, con una edad media de 75 años, mostró valores de DMO que eran un 11% más alta en el cuello femoral y superior al 8% en la columna lumbar ⁽⁹⁰⁾.

En un estudio de mujeres DM2 con edad media de 63 años, la media de la DMO T-score en cuello femoral fue $-1,62 \pm 1,03$ en comparación con $-2,24 \pm 0,97$ controles no diabéticos, mientras que la DMO lumbar no fue significativamente diferente. Este estudio propone que la DM2 afecta de manera variable a las diferentes regiones esqueléticas ⁽⁹¹⁾.

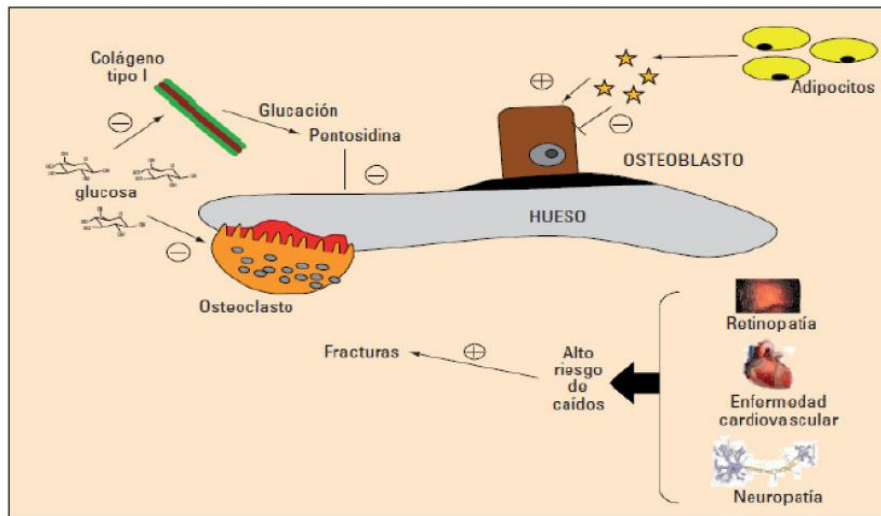
A nivel lumbar los datos son muy dispares, describiéndose un efecto positivo, negativo o neutro, por el contrario, en cadera los resultados se muestran más uniformes observándose en la mayoría de los estudios una mayor DMO para ambos sexos en sujetos con DM2 ⁽⁹²⁾. Por último, en el tercio distal de radio se ha descrito un efecto negativo o neutro de la DM2 sobre la DMO a este nivel ⁽⁹³⁾.

Algunos de estos estudios han encontrado una relación negativa con la duración de la enfermedad ⁽⁹³⁾ y el grado de control metabólico ⁽⁹⁴⁾. En la población española con DM2 el ejercicio, el IMC y el consumo adecuado de calcio parecen ser factores protectores de osteoporosis mientras que la edad y el consumo de zinc son factores de riesgo ⁽⁹⁴⁾.

2.2.3.5. METABOLISMO ÓSEO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los mecanismos exactos de la fragilidad ósea en la diabetes defieren, al menos en parte, entre la DM1 y DM2, sin embargo, en ambas patologías se altera las vías de regulación del proceso del remodelado óseo que conlleva a una resistencia ósea reducida y aumento del riesgo de fracturas por fragilidad.

FIGURA 10. Mecanismos patogénicos de fragilidad ósea en DM2



FUENTE: Muñoz M. Varsavsky M. García A. Escobar F. Osteoporosis secundaria: diabetes mellitus e hipertiroidismo. *Medicine* 2010;10:4156-60.

Diversos estudios que evaluaron la incidencia de fracturas apoyan la hipótesis de la existencia de un efecto bifásico de la diabetes sobre la resistencia ósea y el riesgo de fracturas⁽⁹⁵⁾. En los pacientes con intolerancia hidrogenada y diagnóstico reciente de DM2 predomina un efecto positivo o protector mediado por la hiperinsulinemia y la obesidad. Posteriormente, con el progresivo deterioro de la célula B pancreática, el aumento paralelo de la glicación del colágeno y la aparición de complicaciones, los efectos negativos serían los determinantes de la afectación de las propiedades mecánicas del hueso. Los cambios derivados inducen un deterioro tanto en la cantidad

como en la funcionalidad de las células óseas, fundamentalmente osteoblastos y condrocitos, aunque la resorción del hueso dañado por parte de los osteoclastos también se encuentra disminuida ⁽⁹⁶⁾.

Además, varios mecanismos patogénicos relacionados con el envejecimiento en sí mismo, como el aumento del estrés oxidativo, pueden estar implicados en la fragilidad ósea asociada a la diabetes ⁽⁹⁷⁾.

2.2.3.5.1. Hiperglucemia

La hiperglicemia ejerce tanto efectos directos sobre las células óseas como efectos indirectos a través de la formación de productos derivados de la glicación y oxidación.

Efectos directos sobre las células

In vitro los niveles de glucemia estimulan o inhiben la proliferación osteoblástica en función de la fase del ciclo celular. La diferenciación de estas células se suprime, lo que se pone de manifiesto con el descenso en la producción de osteocalcina, del depósito de calcio y la mineralización ósea. La expresión de los receptores para PTH y vitamina D también está disminuida. La hiperglucemia afecta también la funcionalidad de los osteoblastos a través de la inducción de una respuesta osmótica mediados por su sensibilidad al medio ácido inducido por el lactato. Además la hiperglucemia aguda y crónica ha demostrado suprimir la expresión de los genes asociados con la maduración de los osteoblastos en ratones con diabetes. ⁽⁹⁸⁾ En ratones la hiperglicemia también se ha asociado a un descenso en la motilidad y maduración de los osteoclastos, esto sugiere un pobre reclutamiento y disminución de la resorción de las zonas afectas de microfracturas ⁽⁹⁹⁾.

Formación de productos avanzados de la glicación (AGES)

La hiperglicemia altera la formación de las fibras de colágeno lo que afecta a la formación de matriz extracelular proteica y a la mineralización. Los productos finales de la glicación avanzada (AGES) se forman *in vivo* mediante la reacción de Maillard, una reducción de la glucosa con las proteínas para formar productos lábiles que posteriormente se estabilizan dando lugar a una modificación irreversible, no enzimática y postranscripcional de la proteína involucrada ⁽¹⁰⁰⁾.

El acúmulo de los altos niveles de AGES a nivel óseo reduce la actividad del osteoblasto por la unión de los productos AGES con receptores específicos (RAGE), altera la osteoclastogénesis por el descenso en la síntesis y liberación de RANKL por el osteoblasto y disminuye la mineralización. El colágeno de la matriz extracelular modificado por los AGES es más difícil de eliminar por las enzimas hidrolíticas lo que incrementa la fragilidad ósea. Asimismo, la presencia de AGES interfiere en la interacción entre células óseas y matriz extracelular ⁽¹⁰¹⁾. Por otra parte, las interacciones AGE y RAGE en humanos, induce a las células madre mesenquimales a la apoptosis e impide su posterior diferenciación en el tejido adiposo, cartílago y hueso. In vivo, los niveles séricos de los AGE son elevados en pacientes con osteoporosis ⁽¹⁰²⁾.

Estrés oxidativo

El incremento del estrés oxidativo genera radicales libres, dañando la estructura de proteínas, lípido y ADN con lo que se altera la función celular y se induce apoptosis ⁽¹⁰³⁾. Los niveles elevados a nivel sistémico de los marcadores de oxidación como deoxiguanosina o 8-hydroxideoxyguanosina son proporcionales al descenso de la formación y mineralización óseas ⁽¹⁰⁴⁾.

2.2.3.5.2. Factores hormonales

Las hormonas secretadas por la célula beta pancreática (insulina, amilina, preptina) ejercen efectos anabólicos. Así, niveles elevados de insulina *in vivo* están asociados con aumento de la formación ósea y disminución en la resorción, ya la pérdida ósea asociada a la diabetes en ratones puede ser revertida por el tratamiento con insulina. Esta hormona puede regular de forma directa actuando sobre las células óseas o de forma indirecta a través de la mejoría del control glucémico y el mantenimiento de PTH, IGF1 y 1.25 hidroxivitamina D ⁽¹⁰⁵⁾.

Además, se ha sugerido que el GIP y el glucagon like peptide 2 (GLP2) podrían ser responsables de la inhibición de la resorción ósea tras la ingesta. En un estudio realizado en ratas diabéticas se ha constatado que el GLP1 tiene un efecto anabólico sobre el hueso de forma independiente de la insulina ⁽¹⁰⁶⁾. No obstante, está por dilucidar si las alteraciones del sistema incretina en la DM2 suponen cambios en la DMO de este grupo de pacientes.

2.2.3.5.3. Metabolismo fosfocálcico

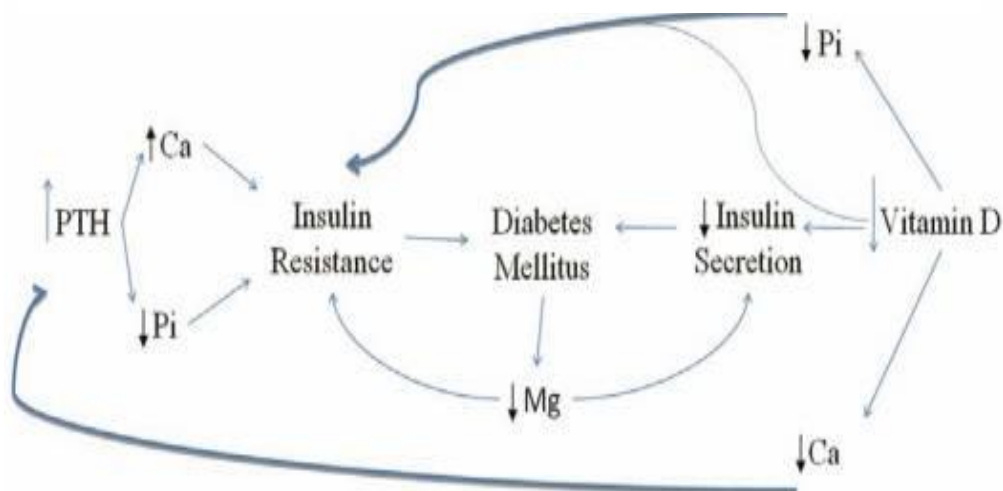
La hiperglucemia induce glucosuria e hipercalciuria por el aumento del filtrado glomerular, lo que supone una reducción en la absorción tubular de calcio con alteración de su depósito en la matriz extracelular ósea, por lo tanto un control glucémico adecuado en la diabetes reduce la excreción urinaria de calcio y fósforo.

La mayoría de los estudios han mostrado niveles normales o incluso bajos de PTH en estos pacientes en contraposición al hiperparatiroidismo secundario esperado. En este, la sobrecarga oral de glucosa en mujeres posmenopáusicas no diabéticas suprime la secreción de PTH e induce hipercalciuria e hipocalcemia.

Por otro lado, pacientes con diabetes mal controlada tienen residuos urinarios de fósforo y magnesio que no sólo juega contra la mejora metabólica, sino también afecta el esqueleto ⁽¹⁰⁸⁾. La deficiencia de magnesio se ha implicado en este hipoparatiroidismo funcional y podría explicar en parte estos hallazgos.

La deficiencia de 25 hidroxivitamina D es frecuente en los pacientes con DM2 y mal control metabólico ⁽¹⁰⁸⁾, contribuyendo a una menor mineralización y formación ósea.

FIGURA 11. Interacción entre mineral y el metabolismo energético



FUENTE: De Paula F.Horowitz MC. Clifford JR. Novel Insights into the Relationship between Diabetes and Osteoporosis. Diabetes Metab Res Rev 2010;26(8).

2.2.3.5.4. Adiposidad

Se ha propuesto que los efectos adversos de la hiperglucemia en la DM2 pueden ser contrarrestados por los efectos positivos de la obesidad sobre DMO a través del aumento de la carga mecánica y de la síntesis y liberación por parte del tejido adiposo

de citoquinas con influencia sobre el metabolismo óseo como la leptina, resistina o la adiponectina ⁽¹⁰⁹⁾. Sin embargo, el papel protector de la obesidad en la homeostasis ósea sigue siendo controvertido ya que también se han demostrado efectos perjudiciales sobre el hueso.

La leptina aumenta la sensibilidad a la insulina, posiblemente a través de la inducción de una proteína de crecimiento similar a la insulina factor de unión (IGFBP-2) y esto puede tener efectos positivos sobre el hueso. Receptores de leptina se han clonado a partir de osteoblastos y se ha planteado la hipótesis de que la leptina pudiera directamente estimular la formación de osteoblastos. Por otro lado, la leptina regula el metabolismo del hueso indirectamente a través del hipotálamo mediante la activación del sistema nervioso simpático (SNS) estimula la formación de hueso, a través de los receptores adrenérgicos del esqueleto suprime la resorción ósea y estimula los osteoblastos ⁽¹⁰⁹⁾.

La resistencia a la insulina y el aumento de tejido adiposo visceral observado en la DM2 se asocian a un estado de inflamación crónica de bajo grado, constituyendo un potencial mecanismo de pérdida ósea ⁽¹¹⁰⁾. La relación entre la grasa y el hueso es compleja y hay varios factores que determinan el riesgo de fractura en la DM2. El tejido adiposo adquiere un fenotipo de almacenamiento y también se convierte en un tejido endocrino; adipoquinas y citoquinas inflamatorias son liberadas por los adipocitos grandes llenos de lípidos y puede estimular la resorción ósea o suprimir la formación de hueso ⁽¹¹¹⁾.

Además, la adiposidad aumenta la expresión de ARN mensajero de la proteína C reactiva (PCR), la IL 6 y el receptor de IL 6, estimulando la osteoclastogénesis y resorción ósea ⁽¹¹²⁾.

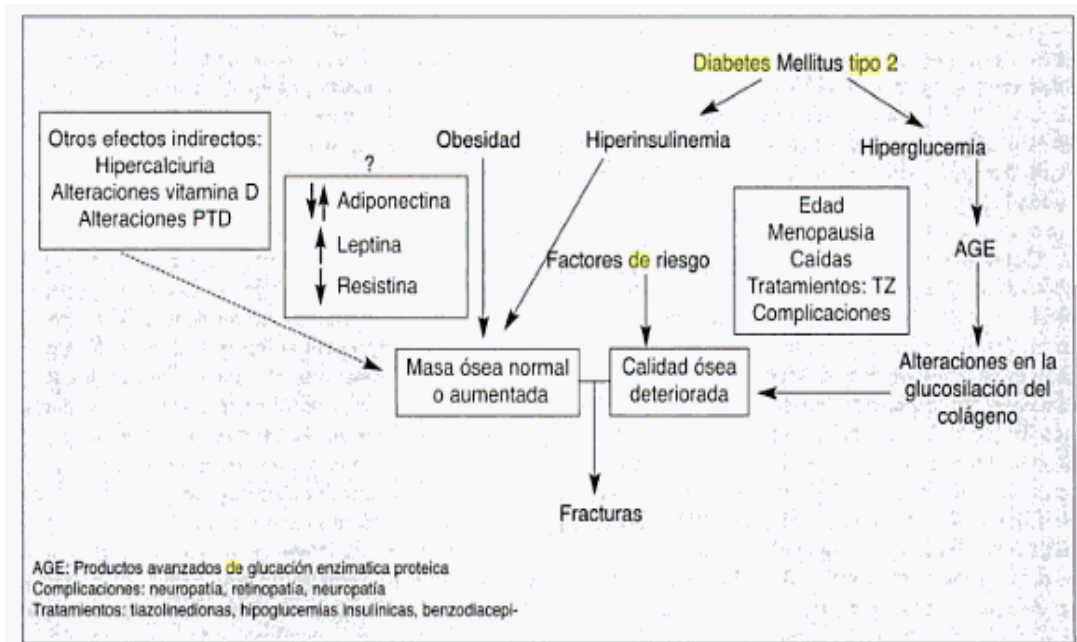
Las células óseas y adipocitos residen dentro de la médula ósea y su composición relativa depende de los cambios en la médula durante las distintas fases de la vida. Durante el envejecimiento los precursores hematopoyéticos que componen la médula roja se convierten en amarilla, indicativo de adipogénesis aumentada y este fenómeno coincide con la pérdida ósea. La diabetes mellitus a menudo se considera en el contexto de envejecimiento acelerado y la médula ejemplifica esta característica. Los osteoblastos y adipocitos se diferencian de una célula pluripotente, así que, en algunas circunstancias la vía preferente para formar un linaje parece incurrir en los gastos de la otro ⁽¹¹³⁾.

El aparente cambio en la asignación de linaje de osteoblastos a los adipocitos se acompaña de la activación del peroxisoma proliferador activado del receptor-gamma (PPAR- γ) y reduciendo la actividad osteoblástica ⁽¹¹³⁾. Aunque la relación causal entre los cambios morfológicos de la médula ósea con el desarrollo de osteoporosis queda por establecer, varias líneas de evidencia apoyan esta posibilidad. De manera similar las tiazolidinedionas (TZD), agonistas de PPAR- γ han demostrado que la aumenta la adiposidad en la médula ósea y la pérdida ósea, a pesar de las mejoras significativas en el control glucémico ⁽⁸⁰⁾.

2.2.3.5.5. Pérdida ósea secundaria a la microangiopatía

Se ha postulado que, puesto que la irrigación sanguínea del cuello femoral es especialmente delicada, la microangiopatía de la diabetes al lesionar esa vascularización ósea, favorece la pérdida ósea y aumentaría el riesgo de fracturas ⁽¹¹⁵⁾.

FIGURA 12. Mecanismos que intervienen en la inducción de fracturas en la DM 2 y en el efecto protector de la masa ósea



FUENTE: Tébar FJ. Escobar F. La diabetes Mellitus en la Práctica Clínica. 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2009. pag 348

2.2.3.5.6. Riesgo de caídas

En relación a las caídas es bien conocida que los diabéticos tienen un riesgo de 2-3 veces mayor que los no diabéticos ⁽¹¹⁶⁾. Un mecanismo importante explica el aumento de riesgo de fracturas en la DM2 es la predisposición a las caídas en relación con las complicaciones micro y macrovasculares asociadas. Las alteraciones visuales, la afectación de la propiocepción, las hipoglicemias desapercibidas y la nicturia conllevan a un mayor riesgo de caídas en la población diabética de edad avanzada ⁽¹¹⁷⁾. El control de las complicaciones asociadas a los traumas como la retinopatía, los accidentes cerebrovasculares, la neuropatía periférica y la fuerza muscular reducen el riesgo de fractura.; el uso de medicación hipnótica también es frecuente en este grupo

de pacientes y se asocia con un mayor riesgo de caídas, finalmente el exceso de grasa subcutánea con menos masa magra puede modificar el impacto mecánico sobre el hueso, altera el equilibrio y predisponer al individuo a la caída ⁽¹¹⁷⁾.

2.2.3.6. OSTEOPOROSIS

2.2.3.6.1. Definición

El término osteoporosis etimológicamente significa “porosidad ósea”, se utiliza para designar una deficiencia de tejido óseo por unidad de volumen de hueso. ⁽¹¹⁸⁾ La definición de osteoporosis ha evolucionado a través del tiempo, se le ha descrito como una “diminución de la masa ósea e incremento del riesgo de fractura” ⁽¹¹⁹⁾, “trastorno esquelético caracterizado por el compromiso de la fuerza del hueso que predispone a un apersona a tener un riesgo aumentado de padecer una fractura” ⁽¹²⁰⁾, o una “enfermedad multifactorial que se manifiesta como aumento de la fragilidad ósea” ⁽¹²¹⁾.

En 1994 fue definida como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por *baja masa ósea* y deterioro de la *microarquitectura* del tejido óseo, con aumento de la *fragilidad* del hueso y consecuente tendencia a *fracturas* ^(120,121), que es la más aceptada en la actualidad.

A pesar de que estas definiciones describen las manifestaciones de esta patología y considerando que la principal manifestación clínica son las fracturas, fue necesario establecer una definición basada en técnicas cuantificables y reproducibles, por lo que la OMS en 1994 propuso además de esta última definición, los criterios diagnósticos de osteoporosis para uso clínico basados en la determinación de la densidad mineral ósea ⁽⁹⁴⁾. Por lo que se ha definido como osteoporosis los

valores de densidad mineral ósea que se encuentran por debajo de un punto de corte conocido como umbral de fractura, que es de -2.5, por debajo del cual se incluyen la mayoría de los pacientes que padecen fracturas de tipo osteoporótico.

2.2.3.6.2. Epidemiología

En estudios epidemiológicos que usan la medición de densidad de masa ósea, las tasas de incidencia de osteoporosis publicadas en el mundo son variables dependiendo de la etnia, país y región geográfica. Las mujeres tienen una densidad ósea menor que los hombres de la misma raza y después de la menopausia, la incidencia de fracturas es dos a tres veces mayor que en los hombres. Las mujeres de raza blanca caucásica tienen una mayor incidencia de fracturas que las hispanas y que las afroamericanas.^(123,124) Las mujeres asiáticas tienen la mitad del riesgo de sufrir fracturas de cadera por osteoporosis que las mujeres de raza blanca caucásica, aun cuando las caucásicas presentan una menor densidad ósea, posiblemente debido a que tienen un cuello femoral más corto.⁽¹²⁵⁾

A partir de los 45 años la posibilidad de presentar osteoporosis en el grupo de mujeres puede alcanzar hasta 25% y a partir de este momento se inicia un aumento importante, especialmente durante los diez primeros años después de la menopausia. Como lo demostró el estudio multicéntrico de fracturas vertebrales asintomáticas que se realizó en cinco países de Latinoamérica (estudio LAVOS: The Latin American Vertebral Osteoporosis Study), llevado a cabo en la población de las siguientes ciudades: Buenos Aires, Argentina; Espíritu Santo, Brasil; Bogotá, Colombia; Puebla, México y San Juan, Puerto Rico. El análisis demostró en los cinco países hay una prevalencia global de 11,7% que aumentaba exponencialmente con la edad, siendo muy similar a la datos obtenidos en China y en algunos lugares de Europa, aunque

ligeramente menor que la encontrada en las mujeres del estudio SOF (Study of Osteoporosis Fractures) en los Estados Unidos. ⁽¹²⁷⁾

Más importante aún, que la disminución de la densidad mineral ósea, son las fracturas por fragilidad, respecto a las fracturas de cadera, los países escandinavos, Nueva Zelanda y Estados Unidos ostentan los más altos índices de incidencia, siendo intermedias las tasas en Inglaterra, países europeos del sur y países asiáticos, y muy bajas en Bantúes de Sudáfrica. Aun dentro de un mismo país, en diferentes zonas se observan diferentes frecuencia ⁽¹²⁸⁾. En hispanos, la incidencia de fracturas parece ser menor. Se ha publicado que la incidencia de fracturas de cadera en norteamericanos de origen mexicano puede ser la mitad de la registrada en los norteamericanos de origen anglosajón; la incidencia en sujetos de raza negra sería aún menor (con un riesgo estimado de 5.2% vs 15.6% en la raza blanca) ⁽¹²⁹⁾.

Si consideramos la fractura como el punto final del proceso de osteoporosis, el análisis de los patrones de comportamiento de la fractura de fémur (única de la que se dispone de estadísticas nacionales) nos revela que la incidencia de esta patología se incrementa de modo lineal en relación a la edad. ⁽¹³⁰⁾ Esto cobra importancia si consideramos que la expectativa de vida promedio es de 75 años.

TABLA 9. Edad e incidencia de la fractura de fémur

	Más de 45 años	Más de 55 años	Más de 65 años
Mujeres	82.7	128.8	208.5
Hombres	54.7	75.4	111.7
Ambos sexos	69	10.9	162.1

FUENTE: INEC 2006

2.2.3.6.3. Factores De Riesgo De Osteoporosis Y Fractura

Por tratarse de una enfermedad multifactorial y relacionada a distintas etapas de la vida del individuo, la osteoporosis cuenta con gran cantidad de:

TABLA 10. Factores de riesgo de baja densidad ósea y riesgo de fractura

<p>Factores biológicos o constitucionales</p>	<p>Edad: A partir de los 40 años se inicia una leve pérdida densidad mineral ósea</p> <p>Sexo: Mujeres mayor que hombres</p> <p>Raza: Caucásica y asiática mayor riesgo que negra y polinésica</p> <p>Historia familiar: Fracturas osteoporóticas en pacientes de primer grado</p> <p>Genéticos: polimorfismo para el receptor de la vitamina D y gen del colágeno COL1A1Y COLL1A2. Osteogénesis Imperfecta, Osteoporosis juvenil, Raquitismo Hereditario, Hipofosfatasa, Displasia Ósea Fibrosa</p>
<p>Estilos de vida</p>	<p>Nutricionales: IMC, Ingesta deficiente de calcio, Vitamina D, fósforo, magnesio, cobre, zinc, vitamina C y cadmio, exceso de proteínas, dieta vegetariana, consumo excesivo de café</p> <p>Hábitos Tóxicos: tabaquismo, alcoholismo</p> <p>Actividad física: sedentarismo, ejercicios anaeróbicos, carga mecánica excesiva, inmovilización prolongada, trabajo sedentario</p> <p>Fármacos: anticonvulsivantes, corticoides, furosemide, sedantes, quimioterápicos, antiácidos con fosfato o aluminio, heparina, litio, tiroxina sobredosificada, tamoxifeno</p> <p>Historia personal de fracturas: con la edad disminuyen la fuerza muscular en cintura pélvica, disminución de fuerza y velocidad de respuestas reflejas, malas posturas, deterioro de la visión, propiocepción, audición, incremento de hipotensión</p>

		postural y medicamentos que disminuyen el estado de alerta.
Factores Ambientales		<p>Clima: Esta patología es más frecuente en las zonas geográficas donde falta sol, ya que éste es necesario para activar la vitamina D que mejora la absorción intestinal del calcio. En los países nórdicos es más alta la incidencia de la fractura de fémur.</p> <p>Nivel socioeconómico: un nivel socioeconómico bajo se relaciona casi siempre con una alimentación insuficiente.</p>
Déficit de hormonas sexuales		Menarquia tardía (>15 años), amenorrea prolongada: superior a 1 año, lactar más de 6 meses, menopausia, hipogonadismo
Enfermedades que afectan el metabolismo óseo	Enfermedades endócrinas	Diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipogonadismo primario y secundario, hiperparatiroidismo, S. de Cushing, Enfermedad de Addison, acromegalia, prolactinoma.
	Alteraciones de la absorción intestinal y hepatopatías crónicas	Gastrectomía Síndromes de malabsorción: intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa Cirrosis biliar primaria Porfiria congénita Hemocromatosis Nutrición parenteral
	Enfermedades renales	Insuficiencia renal crónica, glomerulopatías, trasplantes renales
	Enfermedades hematológicas	Leucemia y linfoma, mieloma múltiple, anemia perniciosa, talasemia
	Enfermedades inflamatorias crónicas	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, colagenosis, sarcoidosis
	Anorexia nerviosa	
	Otras	EPOC, enfermedades neurológicas crónicas, esclerosis múltiple, escoliosis idiopática

La importancia de los factores de riesgo radica en que una vez identificados los modificables, podremos emprender acciones terapéuticas en múltiples niveles tanto en individuos como en poblaciones para lograr disminuir la incidencia de esta patología. Según Lalonde el elemento más importante de los determinantes de salud son los estilos de vida, por lo que los estilos de vida se describirán en un apartado más adelante.

2.2.3.6.3.1. Factores De Riesgo No Modificables

- Factores biológicos o constitucionales
 - Edad
 - Raza
 - Sexo
 - Envejecimiento
 - Historia familiar de fracturas osteoporóticas
 - Genéticos
- Factores endocrinos
 - Diabetes mellitus
- Enfermedades crónicas
 - Artritis reumatoidea
 - Insuficiencia hepática
 - Insuficiencia renal crónica
- Malabsorción
 - Gastrectomía

2.2.3.6.3.2. Factores De Riesgo Modificables

FACTORES MODIFICABLES

Historia personal de fracturas

- Problemas de visión
- Problemas de audición
- Problemas posturales
- Pérdida de la propiocepción
- Hipotensión postural
- Diminución de la velocidad de respuestas reflejas
- Disminución de fuerza muscular

Estilos de vida

- Nutricionales
 - IMC < 19 y >25
 - Consumo de cafeína
 - Consumo de gaseosas
 - Bajo consumo de calcio
- Actividad física
 - Falta de ejercicio
 - Inmovilización prolongada
 - Trabajo sedentario
- Hábitos tóxicos
 - Tabaquismo
 - Alcoholismo
- Tratamiento farmacológico crónico
 - Uso de glucocorticoides
 - Uso de sedantes hipnóticos
 - Uso de anticonvulsivantes
 - Uso de tricíclicos antidepresivos

Factores Ambientales

- Clima: más frecuente en las zonas geográficas donde falta sol, por ejemplo en los países nórdicos es más alta la incidencia de la fractura de fémur.
- Nivel socioeconómico bajo: se relaciona con una alimentación insuficiente lo que puede afectar y agrandar la posibilidad de contraer osteoporosis.

Factores endócrinos

- Deficiencia de estrógenos
- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo

Malabsorción

- Enfermedades inflamatorias intestinales

2.2.3.6.2.3. Breve descripción de algunos factores modificables

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) < 19 y Osteoporosis: Se suele usar como punto de corte para mayor riesgo de osteoporosis a un IMC menor a 19 Kg/m² o un peso menor a los 57 Kg. Se le puede atribuir a muchos factores: la baja ingesta de macronutrientes (incluyendo proteínas), la baja ingesta de micronutrientes (calcio, vitamina D y K), una mayor propensión a las caídas debido a la fuerza muscular baja, y un efecto de menor protección de la almohadilla grasa a nivel de la región glútea o cadera. ⁽¹³¹⁾

IMC \geq 25 y Osteoporosis: Por otro lado, varias líneas de evidencia sugieren un efecto negativo entre la masa grasa y la masa ósea, ya que ocurrieron significativamente más fracturas no vertebrales en sujetos con alto porcentaje de grasa corporal, que es independiente del peso corporal. ⁽¹³²⁾. Un estudio mostró que el efecto protector de aumento de volumen corporal que mantiene la masa ósea se debe claramente a la influencia de tejido magro ⁽¹³³⁾.

Como ya se mencionó anteriormente el tejido adiposo visceral es metabólicamente activo a través de sus acciones, como un tejido endocrino segrega citoquinas y adipoquinas que tienen efectos negativos sobre el hueso trabecular. Las adipoquinas y citoquinas inflamatorias liberadas por los adipocitos grandes llenos de lípidos puede alterar la remodelación ósea ya sea estimulando la resorción ósea o suprimiendo la formación de hueso. Varias líneas de evidencia apoyan que los osteoblastos y adipocitos se diferencian de una célula pluripotente, así que, en algunas circunstancias la vía preferente para formar un linaje parece incurrir en los gastos de la otro.. El aparente cambio en la asignación de linaje de osteoblastos a los adipocitos se acompaña de la activación de peroxisoma proliferador activado del receptor-gamma (PPAR- γ), reduciendo la actividad osteoblástica. En muchas de las causas secundarias de osteoporosis, así como durante el envejecimiento, la pérdida de hueso trabecular

está acompañada por infiltración de la médula progresiva con adipocitos. Además, el exceso de grasa subcutánea con menos masa magra puede modificar el impacto mecánico sobre el hueso, altera el equilibrio y predisponer al individuo a la caída. ⁽¹³⁴⁾

Exceso de cafeína y Osteoporosis: Favorece un balance negativo de calcio, aumenta la calciuria e interfiere en la absorción intestinal de calcio. En la actualización en el 2010 de las recomendaciones de calcio y vitamina D, el Instituto de Medicina (IOM) de la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU (U.S. National Academy of Sciences) describió la ingesta de cafeína < 300mg/día (1taza de café tiene 100 mg) no tiene efectos significativos sobre la densidad del hueso ni el balance de calcio en individuos con una ingesta adecuada de este mineral, es decir, de unos 800mg/día ⁽¹³⁵⁾.

Bajo consumo de calcio y Osteoporosis: El calcio es el mineral más abundante que se encuentra en el cuerpo humano, siendo los dientes y los huesos los que contienen la mayor cantidad. Aproximadamente el 80-90% de contenido mineral de hueso es calcio y fósforo. La calidad del hueso o “arquitectura” (conexiones trabeculares del material óseo) y la densidad (masa ósea o cantidad de calcio depositada/unidad de hueso) se adquieren durante la niñez hasta los 20 años ⁽¹³⁶⁾.

La máxima fijación de masa ósea en las vértebras y fémur, ocurre en esta etapa. La magnitud del pico de masa ósea determina el riesgo individual para desarrollar osteopenia u osteoporosis. Como el 50% del máximo pico de masa ósea se acumula durante esta edad, se recomienda una adecuada ingesta de calcio (1200-1500 mg/día=4 vasos de leche) y de vitamina D (400 U/día) junto con otros macro y micro nutrientes, pero evitando el aumento de peso ⁽¹³⁷⁾. El calcio de la dieta se obtiene principalmente de los lácteos, y de alimentos como verduras, legumbres y cereales que también contienen calcio pero en menor cantidad.

Fibra alimentaria, filatos, oxalatos y Osteoporosis: Además hay que tener en cuenta que ciertos componentes de algunas legumbres y cereales como los *filatos* y *oxalatos* reducen la biodisponibilidad de calcio. La absorción intestinal de calcio es de forma iónica, estos evitan la ionización del calcio, o se unen formando complejos con el calcio dentro de la luz intestinal impidiendo su correcta absorción ⁽¹³⁷⁾, por lo que debe evitarse su toma conjunta con la dieta. La ingesta excesiva de *fibra* disminuye la absorción intestinal de calcio, pudiendo relacionarse con la presencia de ácido fítico en el salvado y cubierta de legumbres y cereales ⁽¹³⁷⁾.

Déficit de vitamina D y Osteoporosis: La fuente principal de vitamina D se consigue por su síntesis cutánea y en menor medida por el aporte dietético. Los requerimientos de vitamina D para la población adulta oscilan entre 200 UI para individuos de 19-50 años, 400 UI para individuos de 51-70 años y 600 UI en mayores de 71 años, ello se debe a la menor capacidad de síntesis en la piel. Esta vitamina se obtiene de los pescados grasos, de lácteos en forma de colesteciferol, y de la verdura de hoja verde en forma de ergocalciferol, pero también se sintetiza en la piel durante la exposición solar a partir del 7-deshidrocolesterol. ⁽¹³⁸⁾

Exceso de proteínas y Osteoporosis: Un aporte equilibrado de proteínas aumenta la síntesis de hormonas y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento análogo de la insulina tipo 1 (IGF-1) ⁽¹³⁸⁾. Se ha descrito una disminución de masa ósea tanto en individuos con dietas hipoproteicas por la hipercalciuria que acompaña al exceso de proteínas, como los que consumen dietas hiperproteicas debido a una resorción ósea aumentada causada por una acidosis metabólica que provoca el catabolismo proteico. Se recomienda que los individuos adultos ingieran 0,8g/Kg/día de proteínas con la dieta. Los alimentos ricos en este nutriente son los siguientes: lácteos, carne, pescado, huevos, vísceras, legumbres, frutos secos y cereales.

TABLA 11. Factores nutricionales y efectos en el metabolismo del calcio

	Absorción de calcio	Pérdida de calcio en la orina
Vitamina D	Aumenta	Sin efecto
Lactosa/oligosacáridos	Aumenta (?)	Sin efecto
Acido fitico y oxálico	Disminuye	Sin efecto
Cafeína	Leve reducción	Muy leve incremento
Grasa (mala absorción)	Disminuye	Sin efecto
Proteína	Sin efecto	Aumenta
Sodio	Sin efecto	Aumenta
Alcohol	Sin efecto	Aumenta

FUENTE: <http://nutri-break.blogspot.com/2010/04/previene-la-osteoporosis.html>

Actividad física: Los osteocitos son las principales células mecanosensoras del hueso, sin embargo, los mecanismos por los que responden a la actividad física o a la carga intermitente no están del todo esclarecidos. Entre las posibles vías de actuación destaca el papel de la esclerostina, una proteína que inhibe la proliferación y diferenciación de las células osteoblásticas y disminuye su esperanza de vida estimulando la apoptosis⁽¹³⁸⁾.

La inhibición de la esclerostina producida por el ejercicio físico favorece la formación ósea⁽¹³⁹⁾. Los osteoclastos también detectan la tensión mecánica estimulando su actividad y supervivencia, a su vez debido a que la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos está fuertemente acoplada, probablemente el efecto del estrés tenga un impacto en la actividad del osteoclasto y la resorción ósea⁽¹⁴⁰⁾. Finalmente una ocupación sedentaria predispone a debilidad muscular y deficiente función neuromuscular en los años subsecuentes, lo cual incrementa la frecuencia de caídas.

Alcoholismo: Probablemente, el alcohol reduce la formación ósea. No se sabe si ejerce un efecto lesivo directo sobre la función de la célula ósea o si indirectamente altera el metabolismo óseo mineral incluyendo la homeostasis de la PTH y la vitamina D, testosterona y cortisol. Estudios realizados muestran que el etanol induce pérdida ósea a través de la interleucina 6(IL-6), la cual induce osteoclastogénesis por estimulación del RANKL. ⁽¹⁴²⁾

Tabaquismo: Se suele emplear como punto de corte para la mayor preocupación con este problema, al fumar una cantidad igual o superior a 20 cigarrillos por día o 15 paquetes por año. El monóxido de carbono del cigarrillo se mezcla con la hemoglobina de la sangre formando la carboxihemoglobina, la cual enlentece la producción de osteoblastos ⁽¹⁴³⁾. Además fumar disminuye la absorción del calcio de la dieta y produce un acelerado metabolismo de los estrógenos, con la consecuente reducción en el estrógeno circulante ⁽⁴³⁾. La nicotina envía señales al cerebro de comer menos y puede impedir que el cuerpo obtenga la nutrición adecuada, provocando delgadez excesiva y generar riesgos de fracturas, además, produce efectos nocivos en la producción de células formadoras de hueso, perjudicial la cicatrización de heridas y consolidación de fracturas ⁽¹⁴⁴⁾.

Tratamiento farmacológico crónico: Fármacos como: los, corticoides por más de 3 meses disminuyen la formación ósea, furosemida, quimioterápicos, anticonvulsivantes, antiácidos con fosfato o aluminio, heparina, litio, tiroxina sobredosificada, tamoxifeno disminuyen la densidad ósea. Además el consumo de sedantes disminuye el estado de alerta aumentando el riesgo de caídas.

2.2.3.6.3. Clasificación de la Osteoporosis

A) IDIOPÁTICA

- a) **Juvenil (8-14 años):** predomina la osteoporosis axial sobre la periférica. Entidad rara. Remisión espontánea en 2-4 años.

- b) **Adulta (mujeres premenopáusicas y varones < 60 años):** debida probablemente a un defecto primario del osteoblasto o a una reabsorción alterada. Curso variable.

- c) **Involutiva:**
 - **Tipo I (posmenopáusica):** aparece en los 20 primeros años tras la menopausia. Afecta al hueso trabecular más que al hueso cortical. Son típicos los aplastamientos vertebrales y las fracturas de colles.
 - **Tipo II (senil):** afecta a ambos sexos, edades mayores a 75 años. La pérdida del hueso trabecular es similar a la del hueso cortical. Son características las fracturas de cadera y vértebras.
 - **Tipo III (posmenopáusica con PTH elevada):** probablemente asociado a déficit subclínico de vitamina D. Forma similar en los adultos seniles con cierto grado de enclaustramiento.

B) SECUNDARIA: Estas pueden ser agrupadas por categorías: patologías genéticas, estados de hipogonadismo, enfermedades endocrinas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades hematológicas, enfermedades del tejido conectivo, deficiencias nutricionales, fármacos y enfermedades crónicas.

TABLA 12. Causas de Osteoporosis Secundaria

1- Enfermedades endocrinológicas
a) Estados hipogonadales
Insensibilidad a los andrógenos
Trastornos de la conducta alimentaria
Amenorrea de las atletas
Hiperprolactinemia
Panhipopituitarismo
Menopausia precoz
Síndromes de Turner o Klinefelter
b) Patologías endocrinas
Acromegalia
Insuficiencia suprarrenal
Enfermedad de Cushing
Diabetes mellitus tipo I
Hiperparatiroidismo primario y secundario
Secreción tumoral de PTH related peptide
Hipertiroidismo
Déficit nutricionales (Calcio, vitamina D, Magnesio, etc.)
2- Enfermedades gastrointestinales
Enfermedad celiaca
Gastrectomía
Malabsorción
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirrosis biliar primaria
Enfermedad hepática grave
Insuficiencia pancreática exocrina
3- Trastornos genéticos
Hemocromatosis
Hipofosfatasa
Osteogénesis imperfecta
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Síndrome de Menkes
Síndrome de Riley-Day
Porfirias
Enfermedades de depósito
4- Trastornos hematológicos
Mieloma múltiple
Leucemias y linfomas
Mastocitosis sistémica
Anemia perniciosa
5- Enfermedades reumáticas
Artritis reumatoide
Espondilitis anquilosante
6- Transplante de órganos
Transplante de médula.
Transplante de riñón, hígado, corazón o pulmón.
7- Drogas
Anticoagulantes: heparina y cumarínicos
Anticomociales
Ciclosporina y tacrolimus
Drogas citotóxicas
Glucocorticoides y ACTH
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas
Metotrexate
8- Miscelánea
Alcoholismo
Amiloidosis
Sarcoidosis
Fibrosis quística
Insuficiencia cardíaca congestiva
Enfisema
Enfermedad renal terminal
Hipercalciuria idiopática
Esclerosis múltiple
Nutrición parenteral
Anorexia nerviosa

FUENTE: Mendoza H. Clasificación de la Osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y Diagnóstico Diferencial. An Sist Sanit Navar 2003;26(3):33

2.2.3.6.4. Fractura Osteoporótica

2.2.3.6.4.1. Definición

Se considera fractura osteoporótica o por fragilidad ósea la ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. Una caída estando de pie a nivel del suelo en sedestación está incluida en este concepto. Se excluyen las fracturas que ocurren como consecuencia de una práctica deportiva o un accidente. Además se excluyen de esta definición las fracturas de cráneo o cara ⁽¹⁴⁵⁾.

Se estima que cerca del 40% de las mujeres caucásicas tendrán al menos una fractura osteoporótica después de los 50 años ⁽¹⁴⁶⁾. Las más frecuentes y relevantes son las de fémur proximal, la columna vertebral y el antebrazo distal ⁽¹⁴⁷⁾.

2.2.3.6.4.2. Predicción del riesgo de fractura osteoporótica (FRAX)

El riesgo de fractura osteoporótica viene determinado por la presencia de uno o más factores de riesgo incluida la densidad mineral ósea baja. La mayoría de los factores de riesgo clínicos, usado de forma individual tiene una escasa sensibilidad y especificidad en la predicción de baja masa ósea o del riesgo de fractura ⁽¹⁴⁸⁾.

La combinación del riesgo que confiere una DMO baja con los factores de riesgo de fractura clínicos ⁽¹⁴⁹⁾ proporciona la mejor estimación del riesgo. Consideraremos alto riesgo de fractura cuando al menos existen dos factores de riesgo alto.

Disponer de una herramienta de cálculo del riesgo de fractura osteoporótica permitiría identificar a las personas con un riesgo alto, realizar intervención precoz, y disminuir el número de tratamientos innecesarios administrados a pacientes con un riesgo bajo. En base a la selección de los factores de riesgo considerados de mayor valor

predictivo, se han elaborado diversas escalas de puntuación en las que se valora el riesgo de padecer osteoporosis o fracturas osteoporóticas futuras (Anexo 3, 4, 5), entre las que encontramos la herramienta FRAX. ⁽¹⁴⁹⁾

De ellos destacamos la herramienta FRAX[®] que es una aplicación informática patrocinada por la OMS, que se puede aplicar con y sin DMO, ajustado por la tasa de fracturas osteoporóticas de los diferentes países ^(150,151). Los algoritmos del FRAX[®] calculan la probabilidad absoluta de fractura a 10 años en un grupo de «fracturas mayores» (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera y húmero) y para la fractura de cadera en solitario. Actualmente, es el instrumento más recomendado para el cálculo del riesgo de fractura osteoporótica. Sin embargo, como todo ellos, tiene limitaciones y el juicio clínico del médico sigue siendo fundamental. Un riesgo de fractura mayor calculado por FRAX[®] en población española superior al 15% es muy específico de osteoporosis ⁽¹⁵¹⁾. En la población española la aplicación del FRAX se ha calculado que reduciría en un 50% la necesidad de densitometría y tiene una adecuada validez diagnóstica para la presencia de osteoporosis en cadera ^(151,152).

Un estudio evaluó específicamente la utilidad de la escala FRAX en una amplia cohorte de pacientes diabéticos. ⁽¹⁵²⁾ En el mismo, tanto de la DMO de cuello femoral como la puntuación del algoritmo FRAX se asociaron con el riesgo de fracturas osteoporóticas. Sin embargo, comparados con los pacientes no diabéticos el riesgo de fractura fue mayor para un mismo valor de T- score y una misma puntuación del FRAX. Se observó que los valores de T- score en diabéticos para los que se igualaría el riesgo de fractura de cadera de respecto a los pacientes no diabéticos con T – score de -2.5 fueron -1.9 para mujeres y -2.1 para varones ⁽¹⁵³⁾.

No existe un consenso en la literatura médica sobre el umbral por encima del cual un riesgo de fractura se consideraría alto. Una aproximación sería ⁽¹⁵⁴⁾:

- Riesgo absoluto de fractura a 10 años < 10%: bajo.
- Riesgo absoluto de fractura a 10 años \geq 10% y < 20%: moderado.
- Riesgo absoluto de fractura a 10 años \geq 20%: alto

El FRAX[®] se recomienda aplicarlo de forma sistemática en los pacientes en los que:
 a) se esté valorando la indicación de una DMO; b) se esté valorando iniciar un tratamiento para la OP, y c) sean mayores de 65 años ⁽¹⁵⁴⁾.

TABLA 13. Factores de riesgo de fractura

<p>De riesgo alto (\geq 2)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad avanzada (65 años) 2. Peso bajo (IMC < 20 kg/m²) 3. Antecedente personal de fractura/s 4. Antecedente materno de fractura de fémur 5. Corticoides^a 6. Caídas^b <p>De riesgo moderado (> 1 < 2)</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Consumo de tabaco y/o alcohol^c 8. Menopausia precoz (45 años) 9. Amenorrea primaria y secundaria 10. Hipogonadismo en el varón 11. Enfermedades y fármacos con capacidad de disminuir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia^d, pacientes con trasplantes sólidos, hidantoínas, retrovirales, anticomiciales, etc.) 12. Factores relacionados con las caídas: trastornos de la visión, psicofármacos, ACV, enfermedad de Parkinson

^a Más de 5mg/día de prednisona y un período superior a 3 meses

^b más de 2 caídas el último año

^c Tabaquismo activo y consumo de alcohol > de 3 u/día: una unidad de alcohol= 8-10g.

^d Si no está tratada puede considerarse un riesgo alto de fractura

FUENTE: Pérez Ll. Ruiz A. Roig D. García A. Guañabens N. Peris P. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin 2011;7(6):357-379.

El FRAX[®] está disponible en una calculadora online (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) y también en un formato simplificado de tablas de libre acceso que pueden descargarse de la web. El manejo de estas tablas puede resultar engorroso, ya que

existen casi 40 tablas distintas en función de la edad del paciente y de si se dispone o no de densitometría ósea. La herramienta Frax es válida tanto para hombres como para mujeres, pero no está indicada en mujeres premenopáusicas, hombres menores de 50 años y pacientes que ya han comenzado un tratamiento, en nuestra población de estudio puede ser aplicada porque no hay pacientes que cumplen con las condiciones antes mencionadas.

Según los resultados obtenidos, los pacientes entran en tratamiento. En el caso de la fractura de cadera, que es la que tiene una mayor morbilidad y es, por tanto, la más peligrosa, se prescribe un tratamiento a partir de un porcentaje del 3%; mientras que para la fractura mayor osteoporótica este porcentaje mínimo se eleva hasta el 20%.

2.2.3.6.4.3. Fracturas por fragilidad en la DM2

Varios estudios han analizado el riesgo de fractura por fragilidad en pacientes con DM2. En relación con el efecto protector de la DMO sobre el riesgo fracturas sería esperable que por cada incremento de 0.27 DE de la DMO se redujera un 10% el riesgo de fractura global y en concreto un 18% el de cadera ⁽¹⁵⁵⁾. Sin embargo, la mayoría de los estudios de cohortes prospectivos publicados reportan una mayor riesgo de fractura osteoporótica en pacientes con DM2, a pesar de un mayor DMO, esta disociación está dada por la presencia de alteraciones micro y macrovasculares que aumentan el riesgo de caídas. La diabetes mellitus tipo parece aumentar el riesgo de fractura, no sólo a nivel de cadera, sino también a nivel del húmero proximal, pies y codos ⁽¹⁵⁶⁾.

Fractura de cadera

De forma global en la DM2 existe un aumento de riesgo de fractura de cadera con un riesgo relativo (RR) entre 1.5 y 2.8. Puesto que la irrigación sanguínea del cuello

femoral es especialmente delicada, la microangiopatía de la diabetes lesionar esta vascularización ósea y favorece la pérdida ósea ⁽¹⁵⁶⁾. Una mayor duración de la enfermedad y el uso de insulina o antidiabéticos orales se ha asociado con una mayor tasa de fracturas tanto en mujeres como en varones ⁽¹⁵⁷⁾.

Fractura vertebral

Los resultados de los estudios que han evaluado el riesgo de fracturas vertebrales en la DM2 no son uniformes. Algunos autores no encuentran un mayor riesgo ^(114,115) mientras que otros si demuestran mayor riesgo de vertebral, siendo los principales factores de riesgo la edad, la fractura previa, la neuropatía y el tratamiento con insulina, mientras que el ejercicio, el IMC y el uso de biguanidas fueron factores protectores ⁽¹⁵⁸⁾.

Al igual que ocurre con la DMO la mayoría de los estudios no observaron una asociación entre el grado de control metabólico determinado por la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y el riesgo de fractura, salvo un estudio japonés donde la presencia de HbA1c > 9% se asoció a un incremento del riesgo de fracturas vertebrales ⁽¹⁵⁸⁾.

2.2.3.6.5. Diagnóstico

2.2.3.6.5.1. Diagnóstico Clínico

La osteoporosis es una patología asintomática y es un error muy frecuente incluir el dolor como un síntoma de osteoporosis, la única manifestación clínica es la fractura osteoporótica. Para aceptar que una fractura es efectivamente osteoporótica debe cumplir al menos dos requisitos: 1) debe ser producto de un trauma no significativo o de baja energía (incluso puede haberse producido en ausencia de traumatismo), es

decir, debe ser una fractura de las denominadas fractura por fragilidad; 2) no debe identificarse otro factor que pueda justificar la fragilidad (metástasis, enfermedad de paget, osteomalacia, osteodistrofia renal, etc. ⁽¹⁵⁹⁾

Los signos de microfracturas en la columna vertebral serán disminución de la talla, cifosis de predominio dorsal lo que lleva a un contacto entre las costillas y crestas ilíacas, en ocasiones escoliosis, cuando se produce un colapso vertebral agudo presenta dolor intenso, con limitación funcional e incluso ventilatoria. Aproximadamente dos tercios de las fracturas vertebrales evolucionan en forma crónica ocasionando dolor difuso y deformidad progresiva de manera que se evidencian al realizar un estudio radiológico ante la sospecha clínica. La distancia pared occipucio mayor a 0 cm y la distancia costilla pelvis menor de 2 dedos sugieren la presencia de fractura vertebral oculta. ⁽¹⁴⁹⁾

2.2.3.6.5.2. Técnicas de diagnóstico

Actualmente disponemos de diversas técnicas que miden indirectamente la densidad y contenido mineral del hueso con márgenes de precisión muy altos con los que se puede detectar porcentajes de pérdida ósea tan pequeños como del 1 al 2%, con ella se cuantifica la osteoporosis y su evolución. Dentro de los métodos de diagnóstico tenemos ⁽¹⁶⁰⁾:

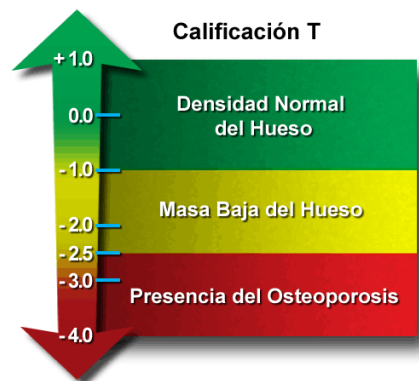
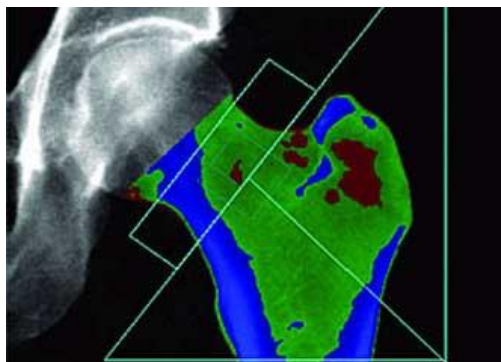
- Radiología
- Densitometría ósea central y periférica
- Tomografía computarizada cuantitativa
- Marcadores Bioquímicos de Recambio Óseo

Los ultrasonidos, los equipos de DXA periféricas y la tomografía computarizada cuantitativa central o periférica son útiles para predecir un riesgo elevado de fractura,

pero no deben utilizarse para el diagnóstico, el seguimiento o la evolución de la respuesta terapéutica en pacientes con osteoporosis ⁽¹⁰⁶⁾.

2.2.3.6.5.3. Densitometría Ósea

La densitometría ósea es la medición de la densidad cálcica de un hueso. Su fundamento teórico se basa sobre la propiedad de los tejidos de absorber una porción de la radiación ionizante emitida por una fuente, la que posteriormente es registrada por un detector situado por detrás del hueso en estudio. Desde hace unos diez años la fuente de energía es un tubo de rayos X, la cual emite un espectro de radiación de banda ancha que después de un filtrado selectivo permite obtener bandas muy angostas de energía. El software realiza la medición del contenido mineral óseo y calcula la densidad ósea, dividiendo el contenido mineral óseo en gramos por el área en cm^2 ⁽¹⁴⁾. Las técnicas de densitometría son: densitometría por fotón único, densitometría o fotón dual y densitometría por rayos x dual.



Absorciometría radiográfica de doble energía (DEXA)

Se recomienda como técnica de referencia para medir la DMO, la absorciometría radiográfica de doble energía ⁽¹⁶¹⁾. Se utiliza una fuente de rayos x, la cual emite un espectro de radiación de banda ancha que después de un filtrado selectivo permite obtener dos bandas muy angostas de energía, esta técnica se conoce como DEXA (dual energy X-ray absorptiometry: absorción de rayos x de doble energía).

Es una técnica con una buena precisión, baja exposición radiológica y que permite la medición de la DMO tanto en el esqueleto axial como en el periférico. Considerada la mejor técnica para evaluar la DMO ^(163,164). Tiene limitaciones en fracturas localizadas de 3 de las 4 primeras vértebras lumbares, prótesis vertebrales lumbares o de fémur proximal, escoliosis importante, osteofitos lumbares, enema de bario, calcificaciones superpuestas al área explorada, grapas quirúrgicas, artefactos o antes un hiperparatiroidismo ⁽¹⁶⁴⁾.

Densitometría ósea periférica

También llamada absorciometría periférica (SPA, single photon absorptiometry) (muñeca, calcáneo y falanges). Se realiza habitualmente con técnicas de un único haz fotónico o de rayos x, pero la utilización de un haz de un único nivel de energía limita la utilidad de la técnica a huesos rodeados de partes blandas de escaso grosor. Su ventaja es de menor costo, portátil, sin embargo el criterio de -2.5 T no puede utilizarse con los equipos de medición de DMO periféricos.

La DXA de falange, rodilla y calcáneo y los ultrasonidos de calcáneo son más baratas, de fácil manejo y mayor rapidez en comparación con la DXA central, pero tiene como limitación su baja precisión ^(164,165,166,167). Son útiles para predecir el riesgo de fractura y pueden tener algún valor cuando no es posible realizar la DXA central.
^(164,165,166)

Densitometría ósea central

Durante muchos años la DMO ha sido considerada la técnica ideal considerada como el Gold estándar debido a sus cualidades para cuantificar la masa ósea. La densitometría puede tener resultados falsos altos en vértebras comprimidas y en sujetos con artritis extensa por los osteofitos, sobreestima la densidad mineral ósea de personas más altas y subestima la de individuos más pequeños ⁽¹⁶⁶⁾. Este tipo de densitometría es la que se utiliza para la realización del presente estudio.



Sitios a medir por DEXA

Columna AP y fémur en todos los pacientes ^(168,169), se recomienda medir el antebrazo no dominante cuando la columna lumbar y cadera no puedan medirse o interpretarse, en los pacientes con hiperparatiroidismo y en los pacientes muy obesos.

Las regiones de interés recomendadas para la medición de columna son L1-L4 para columna AP, midiendo todas las vértebras, excluyendo solamente las afectadas por cambios estructurales o artefactos. En nuestro medio, dadas las variaciones

observadas en la medición de L1, este comité recomienda medir L2-L4. La medición de columna lateral no debe utilizarse para diagnóstico ni para seguimiento ⁽¹⁷⁰⁾.

En fémur se puede medir cuello femoral, trocánter o fémur proximal total; se debe elegir para el diagnóstico la zona de menor valor, excluyendo el triángulo de Ward. ^(171,172)

La DMO puede medirse en ambos fémures, pero no hay datos suficientes para usar el promedio de T-scores como diagnóstico. Varios trabajos recientes, algunos realizados en la Argentina, encontraron que un alto porcentaje de sujetos tienen hasta 10% de diferencia en DMO entre uno y otro lado, por lo que se recomienda incluir ambos fémures proximales en la evaluación inicial. Para el seguimiento, igual que para el diagnóstico, se debe usar el fémur con menor valor. ⁽¹⁷³⁾

Cuando hay medición de más de un sitio anatómico, el diagnóstico deberá basarse en el área de menor valor ⁽¹⁷³⁾.

Indicaciones de densitometría ósea

Se recomienda realizar una densitometría basal en:

- Mujeres con menopausia precoz con algún factor mayor de riesgo de fractura.
- Mujeres posmenopáusicas de cualquier edad y varones de más de 50 años con al menos un factor mayor de riesgo de fractura.
- Antecedentes de fractura por fragilidad por encima de los 50 años.
- Enfermedad subyacente o tratamiento crónico con medicación que se asocie a pérdida ósea, especialmente glucocorticoides.
- Mujeres con más de 65 años y varones con > 70 años, aún sin factores de riesgo conocidos, al menos en una ocasión, si el paciente lo solicita.

- Evaluación de tratamiento farmacológico.
- En caso de utilizar el FRAX© se recomienda realizar una densitometría a las mujeres de 65 años en adelante y a las de menos edad que tengan un riesgo de fractura mayor, según el FRAX© equivalente al de una mujer de 65 años sin factores de riesgo (FRAX español 3,6%) ⁽¹⁷⁴⁾.

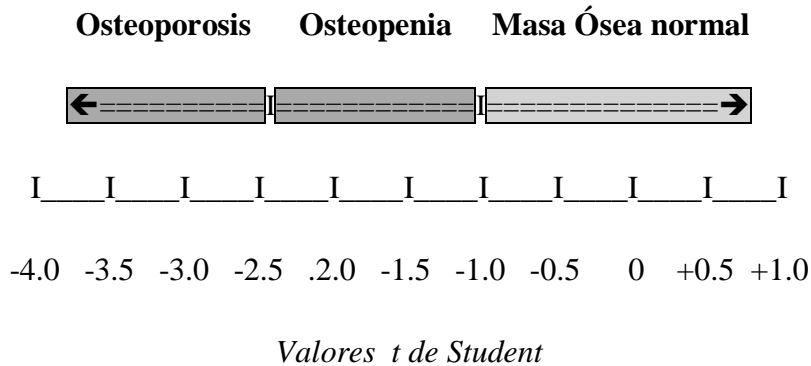
Criterios densitométricos de la OMS

Los estudios de densitometría ósea. proporcionan valores en desviaciones estándar t, que van desde un valor $> +1$ a uno negativo que es $- 4.0$. En esta categorización se tomó en cuenta los factores de mayor peso epidemiológico que modifican la densidad mineral ósea de los individuos, entre los cuales los más importantes son la edad y sexo. La clasificación de la OMS para diagnóstico de osteopenia y osteoporosis no debe ser utilizada con mediciones periféricas (salvo en la medición de la DMO en radio) ⁽¹⁷⁵⁾.

TABLA 14. Criterios diagnósticos de Osteoporosis de la OMS

Categoría	Definición:
Normal	DMO entre +1 y - 1 DE del promedio de la población adulta joven
Osteopenia	DMO entre -1 y -2.5 DE del promedio de la población adulta joven
Osteoporosis	DMO bajo - 2,5 DE del promedio de la población adulta joven
Osteoporosis Grave	DMO bajo - 2,5 DE del promedio de la población adulta joven y una o más fracturas de tipo osteoporótico

FUENTE: Bracho CV, Arizaga E. Consenso de Manejo de Fracturas Osteopóroticas. 1ª ed. Quito: Ecuoffset Cía. Lda.;2009



El score T es la distancia entre la DMO encontrada en un sujeto cualquiera y el pico teórico de DMO a los 30 años, así, se denominara osteopenia a una DMO con score entre -1 y -2.5, y osteoporosis a una DMO mayor a -2.5.⁽¹⁷⁶⁾

El score Z es una medida también utilizada para describir la DMO, pero hace referencia a la comparación entre el sujeto en estudio y el promedio de la población de similar edad, raza y sexo, es decir no se relaciona con el pico de máxima densidad ósea.⁽¹⁷⁶⁾

2.2.3.6.6. Tratamiento

El tratamiento de la osteoporosis tiene como objetivo prevenir las fracturas, estabilizar o lograr el aumento de la masa ósea, aliviar los síntomas originados por las fracturas y deformaciones óseas, y en la medida de lo posible maximizar la función física de los pacientes.⁽¹⁷⁷⁾

Debemos diferenciar entre: a) prevención primaria de osteoporosis; b) prevención primaria de fracturas por fragilidad en personas que no han experimentado fracturas previas, y c) prevención secundaria de fracturas por fragilidad en los individuos con antecedentes personales de fracturas previas. La prevención primaria de la osteoporosis La prevención primaria de osteoporosis se basa en intervenciones

preventivas de tipo general: fomentar hábitos positivos (evitar el alcohol [> 3 unidades alcohol/día o 30 g alcohol/día], no fumar, evitar el sedentarismo, evitar el déficit de vitamina D, dieta equilibrada, etc.), detección y control de enfermedades susceptibles de generar una osteoporosis secundaria, detección de factores de riesgo. Estas medidas deben estar presentes en todos los niveles de prevención y el tratamiento farmacológico debe ser un complemento de ellas. ⁽¹⁷⁸⁾

2.2.3.6.6.1. Tratamiento no farmacológico

Las siguientes medidas generales se deben recomendar a toda la población, con especial énfasis a los pacientes osteoporóticos: práctica de ejercicio físico, eliminación de hábitos tóxicos, dieta equilibrada, aporte adecuado de calcio y vitamina D, prevención de caídas.

El ejercicio físico moderado-intenso incrementa la masa ósea de los jóvenes, y también en los adultos, aunque de forma menos intensa ⁽¹⁷⁸⁾. No existe evidencia consistente del efecto sobre la masa ósea en ancianos, pero su realización reduce el riesgo de fracturas, probablemente disminuyendo las caídas ^(179,180). Se recomienda evitar el sedentarismo y realizar una actividad física moderada, específica para cada individuo, teniendo en cuenta su edad, estado físico y la presencia de otras enfermedades.

Se recomienda una dieta equilibrada con una ingesta adecuada de proteínas, evitar el exceso de sal y una exposición solar moderada. Se recomienda una ingesta diaria de calcio de 1.000mg y unos niveles séricos de 25-OH vitamina D ≥ 30 ng/ml (75 mmol/l). A veces, la dieta habitual no aporta estos requerimientos cálcicos, por lo que en ocasiones hay que modificarla o añadir suplementos de calcio farmacológicos, aunque, administrados de forma aislada, no han demostrado efecto significativo sobre la reducción de fracturas en la osteoporosis posmenopáusica, pero sí logran reducir la

pérdida de masa ósea ^(181,182). En mujeres sanas, se ha sugerido que pueden incrementar el riesgo cardiovascular y la litiasis renal ^(183,184), pero este tema es muy controvertido y no está claro.

Alrededor del 50% de la población osteoporótica presenta concentraciones séricas bajas de vitamina D y se aconseja suplementar con 800-1.000 U de vitamina D a todos estos pacientes. La eficacia de los suplementos de vitamina D en la prevención de fracturas es controvertida ^(185,186). Existe evidencia de la reducción de fracturas en ancianos de instituciones asistenciales cuando se administra junto con calcio ^(185,186). Adicionalmente, algunos estudios indican que los suplementos de vitamina D pueden reducir las caídas⁸¹ y otros no ⁽¹⁸⁶⁾.

En pacientes que reciben tratamiento anticatabólico se recomienda un aporte de 1.000mg de calcio y de 800-1.000 U de vitamina D al día.

En los ancianos se deben extremar las medidas encaminadas a reducir el riesgo de caídas, promoviendo el uso de bastones, evitando los psicofármacos, corrigiendo las alteraciones visuales y adaptando la vivienda. En poblaciones de riesgo alto de caída, se pueden utilizar protectores de cadera ⁽¹⁸⁷⁾.

TABLA 12. Grado de recomendación de las intervenciones no farmacológicas ^a

Intervención	DMO	Fracturas vertebrales	Fracturas de cadera
Ejercicio físico	A ^b	B-C	B-C
Calcio dietético	B	No efecto	No efecto
Suplementos de calcio	A	No efecto	No efecto
Suplementos de vitamina D y calcio	A	B ^c	B A en ancianos
Protectores de cadera	No estudios	No estudios	B-C ^c

DMO: densidad mineral ósea

^a Grado de recomendación según CEMB : A: extremadamente recomendable; B:recomendación favorable; C: recomendación favorable pero no concluyente; D: ni se recomienda ni se desaprueba.

^b Excepto ancianos.

^c Resultados contradictorios

FUENTE: Pérez Ll. Ruiz A. Roig D. García A. Guañabens N. Peris P. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin 2011;7(6):357-379.

2.2.3.6.6.2. Tratamiento farmacológico

Existen tres categorías de fármacos antiosteoporóticos: 1) *antirresortivos o anticatabólicos*, que inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos o sus precursores, disminuyen la tasa de activación del remodelado óseo, incrementan la densidad mineral ósea y preservan la microarquitectura del hueso, estos incluyen fármacos antirresortivos incluimos la terapia hormonal para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas, calcitonina, moduladores de los receptores estrogénicos (raloxifeno), bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato y zeledronato); 2) *anabólicos*, que actuando sobre los osteoblastos o sus precursores producen un aumento del remodelado óseo, con un incremento de la formación de hueso en mayor medida que la resorción, lo que aumenta la masa y la resistencia del hueso, estos son los análogos de paratohormona y 3) los agentes de *doble acción*, en los que existe una combinación de ambos mecanismos como el ranelato de estroncio ^(188,189) Aunque muchos de los tratamientos actualmente disponibles son antirresortivos, hay evidencia reciente de que algunos de ellos pueden ejercer un efecto anabólico mediante la estimulación de la actividad osteoblástica y, en algunos casos, induciendo la diferenciación de adipocitos a osteoblastos ⁽¹⁹⁰⁾.

El tratamiento de primera elección son los bifosfonatos, PTH y el ranelato de estroncio. La calcitonina y el raloxifeno se los utiliza como terapia de segunda elección. En la *terapia combinada* y secuencial se recomienda instaurar el tratamiento antirresortivo al finalizar el ciclo de 24 meses con el fármaco anabólico y no se aconseja su administración de forma concomitante con bifosfonatos. Los análogos de la PTH pueden ser administrados de forma secuencial con inhibidores de la resorción ósea o con fármacos de acción mixta.

El tratamiento de la osteoporosis, salvo contraindicación, debe mantenerse durante años. Las dos análogos de PTH solo pueden administrarse durante 24 meses. El resto

ha mantenido su eficacia y seguridad durante periodos variables: alendronato hasta 10 años, risedronato y etidronato hasta 7 años, ibandronato hasta 3 años ⁽¹⁹¹⁾, raloxifeno 8 años ⁽¹⁹²⁾, zoledronato 6 años ⁽¹⁹³⁾, calcitonina 5 años ⁽¹⁹⁴⁾, denosumab 3 años ⁽¹⁹⁵⁾, y ralenato de estroncio hasta 8 años ⁽¹⁹⁶⁾. Los fármacos antiosteoporóticos reducen pero no anulan el riesgo de nuevas fracturas, por lo que el tratamiento puede ser eficaz a pesar de que el paciente presente nuevas fracturas.

Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento mediante DXA central cada 2-3 años, independientemente del tipo de fármaco. Al inicio del tratamiento puede ser conveniente repetir la DXA central al año y en situaciones de riesgo alto de fractura, como pacientes trasplantados, corticoterapia a dosis altas y fracturas vertebrales múltiples, cada 6 o 12 meses. Los marcadores de remodelado óseo pueden ser útiles para valorar precozmente la eficacia del tratamiento y para ayudar a mejorar la persistencia de éste ⁽¹⁹⁷⁾.

2.3. DEFINICIONES DE TÉRMINOS BÁSICOS

Glicemia en ayunas alterada: es un estado prediabético donde los valores de glucosa en ayunas se encuentra entre 100-125mg/dl (según la OMS – IDF) o 110-125 (según las guías de ALAD-ADA). ⁽¹⁹⁸⁾

Intolerancia a la glucosa: es un estado prediabético en el que los valores obtenidos 2 horas postcarga de glucosa se encuentran entre 140-199mg/dl. ⁽¹⁹⁸⁾

Diabetes Mellitus no insulinoquiriente: Etapa de hiperglicemia en la que no se requiere insulina para lograr un control metabólico, característica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ⁽¹⁹⁹⁾

Diabetes Mellitus insulinoquiriente: Etapa de hiperglicemia en la que se requiere insulina para lograr un control metabólico, generalmente los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 terminan siendo insulinoquirientes. ⁽¹⁹⁹⁾

Diabetes Mellitus insulinoquiriente para sobrevivir: Etapa de hiperglicemia en la que se requiere insulina para vivir, constituye una verdadera diabetes mellitus insulinoquiriente, sólo los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 llegan hasta esta etapa. ⁽²⁰⁰⁾

Diabetes Mellitus: es un síndrome metabólico, crónico y progresivo de múltiples etiologías caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, que resultan de defectos en la secreción y/o acción de la insulina. ⁽²⁰¹⁾

Diabetes Mellitus tipo 2: constituyen un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica por defectos en la secreción y/o acción de insulina, denominada ésta última resistencia a la insulina que está determinada genéticamente y favorecida por condiciones ambientales. ⁽²⁰²⁾

Diabetes Mellitus tipo 1: síndrome metabólico crónico y progresivo caracterizado por una destrucción autoinmune de las células secretoras de insulina obligando a los pacientes a depender de la administración exógena de insulina para su supervivencia. ⁽²⁰³⁾

Genotipo de supervivencia: Carga genética de procedencia indígena o del resultado del mestizaje que se vivió, probablemente ayudó a la primeras comunidades autóctonas a sobrevivir en mejores condiciones, y actualmente constituye el primer factor detonante de diabetes mellitus tipo 2 en América Latina. ⁽²⁰⁴⁾

Estilo de vida: desde el punto de vista epidemiológico, el estilo de vida, hábito de vida o forma de vida es un conjunto de comportamientos o actitudes que desarrollan las personas, que a veces son saludables y otras veces son nocivas para la salud. ⁽²⁰⁵⁾

Estilos de vida saludables: es un conjunto de patrones de conductas relacionados con la salud, determinado por las elecciones que hacen las personas de las opciones disponibles acordes con las oportunidades que les ofrece su propia vida. ⁽²⁰⁶⁾

Resistencia a la insulina: es un fenómeno fisiopatológico en el cual para una concentración dada de insulina, no se logra una reducción adecuada de los niveles de glicemia, debido a alteraciones a nivel del receptor de la insulina (fosforilación del sustrato de insulina 1 en los aminoácidos serina, en lugar de aminoácidos tirosina) del en las células periféricas especialmente tejido adiposo y músculo esquelético. ⁽²⁰⁷⁾

Adipocito: es un célula que acumula ácidos grasos en forma de triglicéridos, y que además puede influenciar otros órganos a través de señales conocidos como adipocinas. ⁽²⁰⁷⁾

Glucotoxicidad: Es un estado de hiperglicemia asociada a obesidad y pérdida progresiva de la funcionalidad de la célula beta pancreática que genera resistencia a la insulina, y además produce un aumento en los productos avanzados de la glicación, responsables de la alteración del metabolismo mitocondrial y las complicaciones asociadas a la diabetes mellitus. ⁽²⁰⁸⁾

Lipotoxicidad: es un efecto agresor de los lípidos por acumulación ectópica de grasa en los islotes pancreáticos, provocando destrucción de las células beta y precipitar la hiperglicemia. La lipotoxicidad coexiste con la glucotoxicidad. ⁽²⁰⁸⁾

Estrés oxidativo: Es un desequilibrio bioquímico dado por una producción excesiva de radicales libres y especies reactivas que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes. ⁽²⁰⁸⁾

Radicales libres: Son átomos, iones o moléculas inestables lo que le da gran capacidad para reacciones con otras sustancias, en exceso potencialmente dañinos. ⁽²⁰⁹⁾

Especies reactivas: Son moléculas intermediarias para la formación de radicales libres, potencialmente dañinos. ⁽²⁰⁹⁾

Fosforilación oxidativa: es un proceso metabólico para convertir la energía liberada por la oxidación de nutrientes adquiridos en la dieta en energía utilizable (producir adenosín trifosfato [ATP]), y va generando especies de oxígeno reactivas como subproducto tóxico. ⁽²¹⁰⁾

Sistema mtPTP beta celular: En la vía mitocondrial de la apoptosis, la liberación desde la mitocondria de péptidos mitocondriales se encuentra facilitada por la apertura de un megacanal, el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTP), un complejo multiproteico dinámico localizado en los puntos de contacto entre la membrana interna y la membrana externa, que se activa por la unión de proteínas proapoptóticas como la Bax ⁽²¹⁰⁾

Niveles adecuados de glicemia en ayunas: son aquéllos con los cuales se ha logrado demostrar reducción significativa del riesgo de complicaciones crónicas y por lo tanto se consideran de bajo riesgo, estos son entre 70-110mg/dl. ⁽²¹¹⁾

Niveles inadecuados de glicemia en ayunas: son aquellos por encima de los cuales el riesgo de complicaciones es alto, es decir > 110 mg/dl. ⁽²¹¹⁾

Fármacos protectores óseos: son hipoglicemiantes orales que tienen un efecto en la reducción de la frecuencia de fracturas ya que induce la formación del hueso, como la metformina. ⁽²¹²⁾

Fármacos que aumentan el riesgo de fractura: son hipoglicemiantes orales que tienen un efecto nocivo a nivel óseo y aumenta la frecuencia de fracturas ya que induce la formación del hueso, ya que activan los receptores PARAR gamma en el hueso, como las glitazonas. ⁽²¹³⁾

Tratamiento combinado: es la combinación de antidiabéticos orales e insulina basal (NPH, Glargina o detemir), que se prescribe a pacientes que no cumplen con las metas bajo tratamiento con combinación de antidiabéticos orales. ⁽²¹⁴⁾

Insulinoterapia exclusiva convencional: tratamiento exclusivo con insulina para lograr un control metabólico, que consiste en la administración de 2/3 de la insulina antes del desayuno y 1/3 antes de la cena. ⁽²¹⁴⁾

Insulinoterapia exclusiva intensiva: tratamiento exclusivo con insulina para lograr un control metabólico, que consiste en la administración de un insulina basal (NPH, Glargina, detemir) asociada a bolos preprandiales de insulinas rápida. ⁽²¹⁵⁾

Resistencia ósea: aquella que depende básicamente de la integración entre dos variables: la cantidad (densidad ósea) y la calidad ósea. ⁽²¹⁵⁾

Densidad mineral ósea: Es la medida de la cantidad de minerales que contiene cierto volumen de hueso, y se expresa en gr/m². ⁽²¹⁵⁾

Calidad ósea: viene determinada por su microarquitectura, el remodelado ósea y los materiales del tejido óseo, no disponemos de un único método para valorar la calidad ósea: para el estudio del remodelado disponemos de la histomorfometría mediante biopsia ósea marcada con tetraciclinas, los marcadores bioquímicos de remodelado en sangre y en orina y la tomografía por emisión de positrones, y para la valoración de la microarquitectura disponemos la histomorfometría, la resonancia magnética (RM) y la microtomografía computarizada (μ TC). ⁽²¹⁵⁾

Masa ósea: es el resultado de dos variables: la cantidad de hueso acumulado durante el crecimiento (pico de masa ósea) y la consecuente proporción del hueso perdido. ⁽²¹⁵⁾

Tejido óseo: es aquél que está compuesto por un componente orgánico, un componente inorgánico y células permanentes (osteocito) y transitorias (osteoblastos y osteoclastos). ⁽²¹⁶⁾

Componente orgánico óseo: aquel que incluye la matriz extracelular formada por fibra de colágena tipo I y una porción no colagenosa que contienen proteínas séricas y proteoglucanos. ⁽²¹⁶⁾

Componente inorgánico óseo: es el componente mineral, principalmente calcio y fósforo, que le da las características de dureza y rigidez al hueso. ⁽²¹⁶⁾

Remodelado óseo: Es un proceso de continua renovación que tiene lugar en la unidades básicas de remodelado (osteoclastos y osteoblastos) que secuencialmente realizan resorción ósea y formación ósea, integrado por diversos factores mecánicos, hormonales y locales, que tiene como finalidad el mantenimiento y adecuación de las características mecánicas del hueso. ⁽²¹⁷⁾

Paratohormona: también denominada hormona paratiroidea, PTH o paratirina es una hormona proteica secretada por la glándula paratiroides que aumentar la resorción ósea y la reabsorción proximal de calcio produciendo hipercalcemia, además produce hiperfosfaturia. ⁽²¹⁸⁾

Calcitonina: es una hormona proteica que se produce en las células parafoliculares de la tiroides que realiza acciones contrarias a la paratohormona produciendo hipocalcemia. ⁽²¹⁹⁾

Calcitriol: o 1-alpha,25-dihidroxicolecalciferol (abreviado 1,25-(OH)₂D₃) es la forma activa de la vitamina D que se encuentra en el cuerpo (vitamina D₃), regula los niveles de calcio, incrementando la absorción de calcio en el tracto gastrointestinal. ⁽²²⁰⁾

Factor de crecimiento insulínico tipo 1: también conocido como somatomedina C o IGF-1 (del inglés: insulin-like growth factor-1), es una hormona proteica con estructura molecular similar a la insulina, sintetizada en el hígado por estímulo de la hormona de crecimiento; el IGF-1 tiene efectos promotores del crecimiento en casi todas las células del cuerpo, especialmente el músculo esquelético, cartílago, hueso, hígado, nervios, piel, células hematopoyéticas, y pulmón, además tiene efectos similares a la insulina. A nivel óseo estimula la replicación y activación e inhiben la apoptosis de los precursores osteoblásticos y promueve la síntesis de matriz ósea. ⁽²²¹⁾

Interleucina 6: es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria de estructura glucoproteica segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α , favorece el metabolismo óseo por su acción sobre los precursores hematopoyéticos. ⁽²²²⁾

Ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa B: más conocido como RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand) que se encuentra en la superficie de la membrana de los osteoblastos, de las células del estroma y de los linfocitos T (son los únicos que pueden secretarla), su principal función es la activación de los osteoclastos. ⁽²²³⁾

Receptor activador del factor nuclear kappa B: conocido por RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B), es una proteína de membrana de tipo I expresada en la superficie de los osteoclastos, así como de las células dendríticas, su ligando es el RANKL. ⁽²²³⁾

Factor de necrosis tumoral: o TNF (abreviatura del inglés tumor necrosis factor) es una proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación y ejerce distintas funciones en diferentes órganos, como la activación de la producción de otros mediadores como las interleucinas 1 a la 6. ⁽²²⁴⁾

Antirresortivo: se refiere a los efectos de ciertas hormonas para inhiben la resorción ósea. ⁽²²⁵⁾

Osteoblastogénesis: Formación ósea por parte de los osteoblastos. ⁽²²⁵⁾

Osteoblastos: son células que proceden de las células madre mesenquimales, su desarrollo se ve influenciado por distintos factores que estimulan su formación como la hormona paratiroidea y la vitamina D, son los encargados del mantenimiento, el crecimiento y la reparación del hueso. ⁽²²⁵⁾

Osteoclastogénesis: Resorción o disminución ósea por los osteoclastos. ⁽²²⁶⁾

Osteoclastos: Son células móviles, gigantes y multinucleadas y se localizan adosadas a la superficie de tejido óseo que va a ser removido que se originan por fusión de monocitos que han abandonado la sangre circulante y pertenecen

de hecho al sistema de fagocitos mononucleares; en la superficie del osteoclasto que en contacto con la matriz a remover se distinguen dos zonas: un anillo externo o zona clara que corresponde a una especialización de la superficie celular en que la membrana se asocia estrechamente al hueso que delimita el área que se va a reabsorber, y la región central o borde estriado que concentra lisosomas y mitocondrias, ergastoplasma y cisternas del Golgi. ⁽²²⁶⁾

Factor de transcripción Runx 2: también denominada CBFA1, es una proteína que pertenece a la familia de factores de transcripción RUNX, es esencial en la diferenciación osteoblástica y en la morfogénesis del esqueleto, y actúa como una proteína estructural para los ácidos nucleicos y factores reguladores implicados en la expresión génica relacionada con el esqueleto. ⁽²²⁷⁾

Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β): pertenece a una superfamilia de factores de crecimiento que incluye tres isoformas para TGF- β (1, 2, 3), es un agente fibrogénico importante que estimula la quimiotaxis hacia los fibroblastos y aumenta la expresión de colágeno, fibronectina y proteoglicanos. Además disminuye la actividad de las proteasas de la matriz extracelular y aumenta las actividades inhibitoras de proteasas, lo que resulta en una disminución de la degradación del colágeno. ⁽²²⁸⁾

Vía de señalización Wnt: Las proteínas Wnt son una familia de glicoproteínas secretadas ricas en cisteína que participan en diferentes procesos celulares, los mecanismos mejor conocidos de transmisión de la señal de los ligandos Wnt se incluyen en la llamada vía canónica, en la cual la b-catenina desempeña un papel central, sin embargo, existen otras vías alternativas o no canónicas que emplean mediadores diferentes. La vía Wnt modula la diferenciación y la actividad de las células óseas y está implicada en diferentes trastornos esqueléticos, como la osteoporosis, la artrosis, el mieloma o las metástasis. ⁽²²⁹⁾

Sistema OPG/RANKL: la diferenciación y activación de los osteoclastos, encuentran reguladas de forma decisiva por el sistema paracrino osteoprotegerina (OPG)-ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL).⁽²³⁰⁾

Osteoprotegerina: es una proteína soluble, similar a otros miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, que actúa como receptor señuelo del RANKL, su actividad biológica contrarresta los efectos del RANKL al competir por la activación del receptor activador del factor nuclear kappa B y de esta forma inhibe la diferenciación y activación de osteoclastos y disminuye la resorción ósea.⁽²³¹⁾

Osteocitos: son osteoblastos diferenciados, representan el 90-95% de todas las células óseas, tiene función mecanosensora, actúa como regulador del remodelado óseo a través de conexiones con osteoclastos y osteoblastos, sintetiza o elimina matriz perilacunar.⁽²³²⁾

Glicación: es el resultado de la unión de una molécula de azúcar a una proteína o molécula lipídica sin la participación de ningún enzima, es un proceso que perjudica el funcionamiento de las biomoléculas.⁽²³³⁾

Glicosilación: es el resultado de la unión de azúcares a proteínas o moléculas lipídicas, con la participación de enzimas, se da en lugares definidos de la molécula y es requerida para el correcto funcionamiento de la misma.⁽²³³⁾

Productos avanzados de la glicación: o AGES (por sus siglas en inglés, Advanced Glycation End-Products) son el resultado de una cadena de reacciones químicas tras la reacción inicial de glicación, en exceso son proinflamatorios, afectan la función de las proteínas, y contribuyen al desarrollo y agravamiento de la mayoría de patologías crónicas; la acumulación de AGES

a nivel óseo reduce la actividad del osteoblasto y altera la osteoclastogénesis.
(234)

Leptina: también conocida como proteína OB, es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos (células grasas) aunque también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta; actúa como lipostato y participa en procesos fisiológicos tan diversos como la reproducción, inmunidad o angiogénesis. (235)

Proteína de crecimiento similar a la insulina factor de unión 2 (IGFBP-2): es uno de los seis IGFBPs caracterizadas que se unen específicamente y modulan las acciones de IGF-I e IGF-II, la afinidad de unión de IGFBP-2 para el IGF-II se estima que es significativamente mayor que para IGF-I. (236)

Peroxisoma proliferador del receptor gamma (PPAR-γ): es un receptor nuclear que tiene la capacidad de acoplarse con una gran variedad de moléculas (ligandos) y que al hacerlo inducen modificaciones estructurales con lo cual se reclutan coactivadores transcripcionales y el complejo resultante se une a regiones específicas del DNA. El PPAR γ se puede expresar en varios tejidos en donde modula la transcripción de múltiples genes y de esta manera se comporta como un “amplificador” de la red genética. (237)

Riesgo de caída: Aumento de la susceptibilidad a las caídas que pueden causar daño físico. (238)

Osteopenia: De acuerdo a los criterios de la OMS es la disminución de la DMO entre -1 y -2.5 desviaciones estándar del promedio de la población adulta joven. (238)

Osteoporosis: Enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido ósea, con aumento de la fragilidad ósea y consecuente tendencia a fracturas. De acuerdo a los criterios

de la OMS es la disminución de la DMO por debajo de -2.5 desviaciones estándar del promedio de la población adulta joven. ⁽²³⁸⁾

Osteoporosis Grave: De acuerdo a los criterios de la OMS es la disminución de la DMO bajo -2.5 desviaciones estándar del promedio de la población adulta joven y además se acompaña de una o más fracturas de tipo osteoporótico. ⁽²³⁸⁾

Osteoporosis secundaria: Osteoporosis como consecuencia de un conjunto de patologías agrupadas por categorías: patologías genéticas, estados de hipogonadismo, enfermedades endocrinas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades hematológicas, enfermedades del tejido conectivo, deficiencias nutricionales, enfermedades crónicas, o por fármacos.

Factor de riesgo: en epidemiología es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud. ⁽²³⁹⁾

Factor de riesgo modificable: son aquellos factores susceptibles al cambio por medio de intervenciones de prevención primaria que pueden llegar a minimizarlos o eliminarlos, entre estos el tabaquismo, alcoholismo, obesidad. ⁽²³⁹⁾

Factor de riesgo no modificable: son aquellos factores relacionados con la individualidad de las personas como la edad, sexo, herencia. ⁽²³⁹⁾

Fractura osteoporótica: o fractura por fragilidad es aquella ocasionada por un traumatismo de bajo impacto. ⁽²⁴⁰⁾

Factor de riesgo de fractura osteoporótica: circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona con disminución de la densidad ósea de sufrir fractura.

FRAX: es una aplicación informática patrocinada por la OMS, que se puede aplicar con o sin densidad mineral ósea, ajustado por la tasa de fracturas osteoporóticas de los diferentes países, que calcula la probabilidad de fractura a 10 años para un grupo de fracturas mayores (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera y húmero) y para la fractura de cadera en solitario. ⁽²⁴⁰⁾

Densitometría ósea: es una técnica diagnóstica que permite medir la densidad mineral ósea, su fundamento teórico se basa sobre la propiedad de los tejidos de absorber una porción de la radiación ionizante emitida por una fuente. ⁽²⁴¹⁾

Densitometría ósea central: es una técnica diagnóstica que permite medir la densidad mineral ósea a nivel del esqueleto axial, se la aplica en columna lumbar AP. ⁽²⁴¹⁾

Absorciometría radiográfica de doble energía (DEXA): es la técnica utilizada en la realización de la densitometría ósea central, que emite un espectro de radiación de banda ancha que después de un filtrado selectivo permite obtener dos bandas muy angostas de energía. ⁽²⁴¹⁾

Densitometría ósea periférica: es una técnica diagnóstica que permite medir la densidad mineral ósea a nivel del esqueleto periférico (muñeca, calcáneo, falanges), que habitualmente se realiza con técnicas de un único haz fotónico. ⁽²⁴¹⁾

T-score: es la distancia entre la DMO encontrada en un sujeto cualquiera y el pico teórico de DMO a los 30 años. ⁽²⁴¹⁾

Z-score: es una medida también utilizada para describir la DMO, pero hace referencia a la comparación entre el sujeto en estudio y el promedio de la población de similar edad, raza y sexo, es decir, no se relaciona con el pico de máxima densidad ósea. ⁽²⁴¹⁾

Prevención primaria: En la clínica son el conjunto de actuaciones dirigidas a impedir la aparición o disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad determinada. En epidemiología mediante la investigación etiológica se identifican los determinantes de un proceso, y se concretan las intervenciones para su prevención. ⁽²⁴²⁾

Prevención primaria de osteoporosis: conjunto de actuaciones dirigidas a la población sana para impedir la aparición o disminuir la probabilidad de parecer osteoporosis. ⁽²⁴²⁾

Prevención primaria de fracturas por fragilidad: conjunto de actuaciones dirigidas a la población con osteopenia y osteoporosis para disminuir la probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica. ⁽²⁴²⁾

Prevención secundaria de fracturas por fragilidad: conjunto de actuaciones dirigidas a los individuos con antecedentes personales de fracturas previas, con el fin de disminuir la probabilidad de sufrir una nueva fractura osteoporótica. ⁽²⁴²⁾

Fármacos antirresortivos: o fármacos anticatabólicos, son aquellos que inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos o sus precursores, incrementan la densidad mineral ósea y preservan la microarquitectura. ⁽²⁴³⁾

Fármacos anabólicos: son aquellos que actuando sobre los osteoblastos o sus precursores producen un aumento del remodelado óseo, con un incremento de la formación ósea en mayor medida que la resorción, y de esta manera aumentado la masa y resistencia del hueso. ⁽²⁴³⁾

2.4. HIÓTESIS Y VARIABLES

2.4.1. HIPÓTESIS

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital Provincial General Docente de Riobamba presentan alteraciones en la densidad ósea y mayor riesgo de fractura.

2.4.2. VARIABLES

2.4.2.1. VARIABLE DEPENDENTE

Cambios en la densidad ósea

2.4.2.2. VARIABLE INDEPENDIENTE

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

2.4.2.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	INDICADORES	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
Densidad ósea <i>V. Dependiente</i>	Es la medida de cantidad de minerales que contiene cierto volumen de hueso.	DMO que utilizan como parámetro la mencionada T-Score (criterio universal de la OMS)	Normal Osteopenia Osteoporosis	Densitometría ósea

<p>Riesgo de fractura V. <i>Dependiente</i></p>	<p>Riesgo probabilístico de sufrir pérdida de la continuidad ósea.</p>	<p>Escala FRAX que permite predecir la probabilidad de sufrir fractura en los próximos 10 años</p>	<p>Cálculo de densidad mineral ósea, en relación con: Edad Sexo Peso Estatura Fractura previa Padres con fractura de cadera Tabaquismo Alcoholismo Glucocorticoides Artritis reumatoidea</p>	<p>Herramienta de cálculo FRAX (aplicación infomática online)</p>
<p>Diabetes Mellitus tipo 2 V. <i>Independiente</i></p>	<p>Síndrome metabólico, crónico y progresivo de múltiples etiologías, causada por defectos en la secreción y/o acción de insulina, que está determinada genéticamente y favorecida por condiciones ambientales.</p>	<p>Enfermedad crónica degenerativa</p>	<p>Duración de la enfermedad Glicemia en ayunas</p>	<p>Reportes de glicemia en ayunas (Métodos enzimáticos: método de la hexoquinasa y el método de la glucosa oxidasa)</p>

*No se realiza en el HPGDR por lo que el autor lo ha calculado para demostrar su importancia.

**Métodos utilizados para la determinación de glucosa de los laboratorios a los que acuden con mayor frecuencia los pacientes diabéticos tipo 2 del Hospital Provincial General Docente de Riobamba

CAPITULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. MÉTODO

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Descriptiva

3.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

No experimental

3.1.3. TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo

3.2. UNIVERSO

De los 1266 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la consulta externa del Hospital Provincial General Docente de Riobamba se priorizaron aquellos con edad de 40 años a 64 años en el período diciembre 2011 a noviembre 2012 y se trabajó, que son aquellos a quienes se les realizó densitometría ósea, de esta manera de obtuvo un universo de con un universo de 48 pacientes. La cifra es pequeña debido a que en la institución de salud en donde se realizó el estudio empezó con la realización de densitometrías

óseas tan solo a partir del mes de julio y además por su coste económico no es un examen que se lo envía con frecuencia.

3.3. TÉCNICAS DE INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.3.1. Criterios de Exclusión:

- No tener densitometría ósea central
- Ser menor de 40 años y mayor de 65 años

3.3.2. Criterios de Inclusión:

- Tener densitometría ósea central
- Mayor de 40 años y menor de 65 años

3.4. TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

3.4.1. Tabulación de datos en Epi_Info 2006 y Microsoft Office Excel 2010, representado en gráficos y tablas.

3.4.2. Aplicación informática FRAX

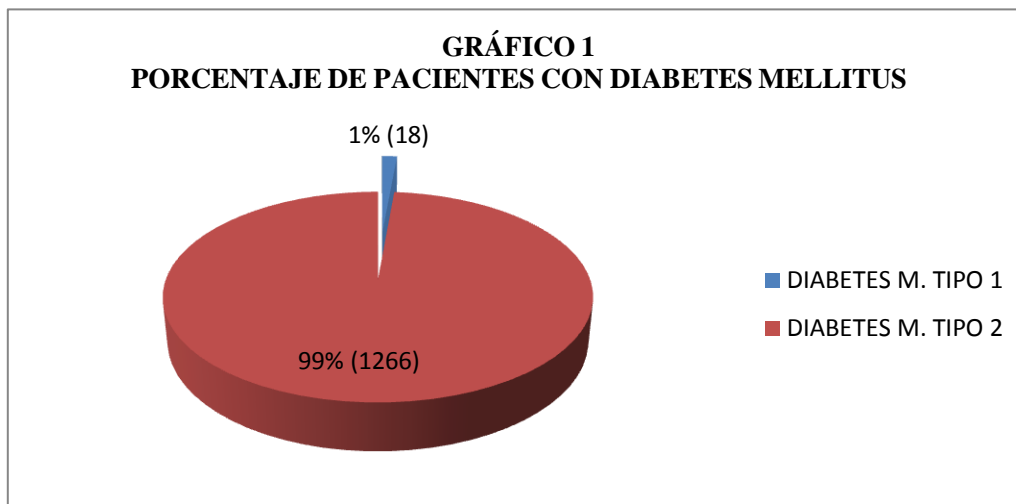
CAPÍTULO IV

4.1. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

CUADRO 1
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABÉTES MELLITUS

DIABETES MELLITUS	N° DE CASOS	PORCENTAJE
DIABETES M. TIPO 1	18	1%
DIABETES M. TIPO 2	1266	99%
TOTAL	1284	100%

FUENTE: Partes diarios de la consulta externa del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
ELABORADO POR: Fernanda Cueva



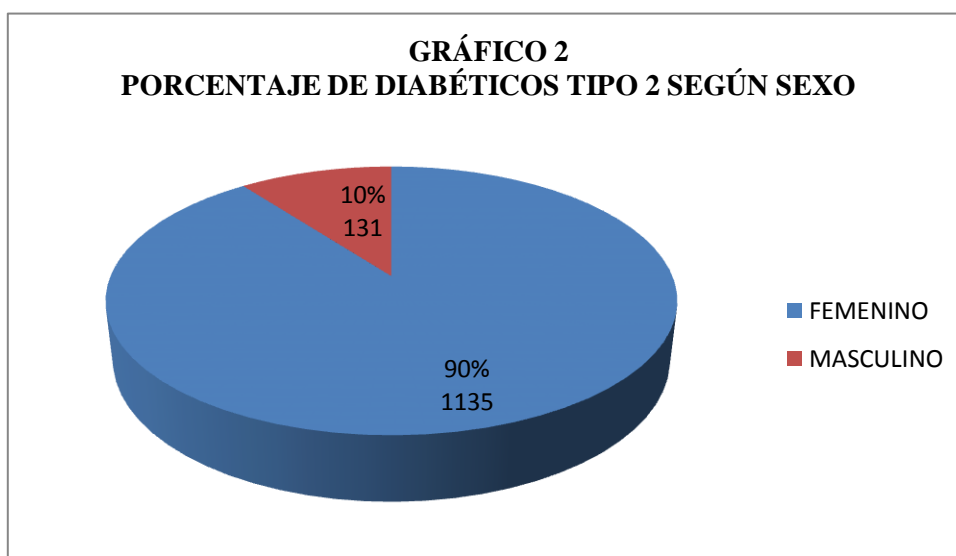
FUENTE: Partes diarios de la consulta externa del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Desde diciembre de 2011 hasta octubre de 2012 en la consulta externa del Hospital Provincial General Docente de Riobamba se atendieron 1284 pacientes, de los cuales el 99% tienen diabetes mellitus tipo 2 y el 1% diabetes mellitus tipo 1 (18); datos que se corresponde con la literatura mundial 90% con diabetes mellitus tipo 2, 8% con diabetes mellitus tipo 1 y el resto son imprecisos.

**CUADRO 2
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
SEGÚN SEXO**

SEXO	N° DE CASOS	PORCENTAJE
FEMENINO	1135	90%
MASCULINO	131	10%
TOTAL	1266	100%

FUENTE: Partes diarios de la consulta externa del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
ELABORADO POR: Fernanda Cueva



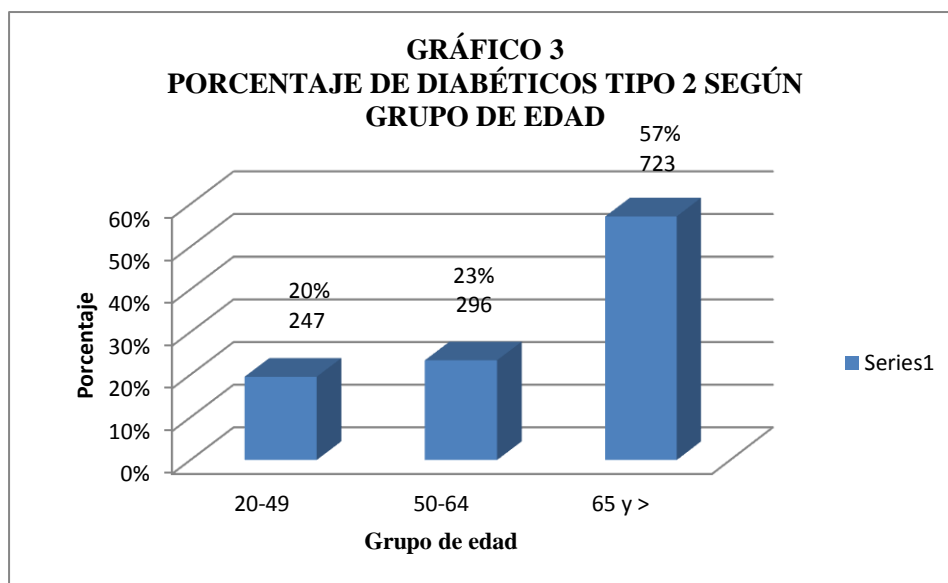
FUENTE: Partes diarios de la consulta externa del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: El 90% de la población diabética tipo 2 son de sexo femenino y el 10% de sexo masculino, lo cual está en relación con la que refiere la literatura donde el mayor número de casos de diabetes tipo 2 es en el sexo femenino, con un 4,5% de la población mundial femenina frente a un 3,2% de la población mundial masculina.

**CUADRO 3
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
SEGÚN GRUPO DE EDAD**

GRUPO EDAD	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
20-49	247	20%
50-64	296	23%
65 y >	723	57%
TOTAL	1266	100%

FUENTE: Partes diarios de la consulta externa del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
ELABORADO POR: Fernanda Cueva



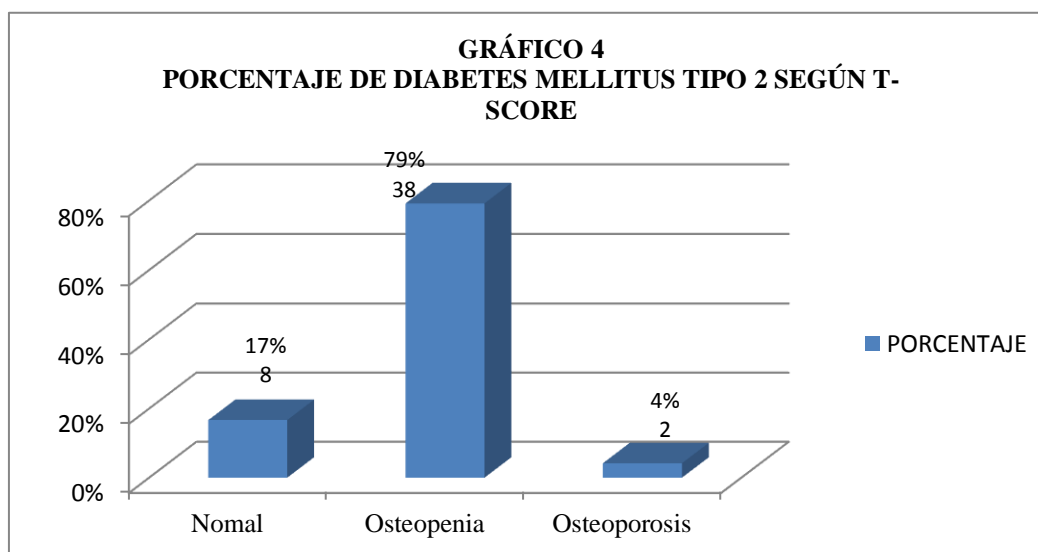
FUENTE: Partes diarios de la consulta externa del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: La prevalencia de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 corresponde al grupo mayor de 65 años con 57%; a continuación grupos de edad de 50-64 y 20-49 años con 23% y 20%, respectivamente.

CUADRO 4
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
SEGÚN T-SCORE

CLASIFICACIÓN	N° DE CASOS	PORCENTAJE
NORMAL	8	17%
OSTEOPENIA	38	79%
OSTEOPOROSIS	2	4%
TOTAL	48	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

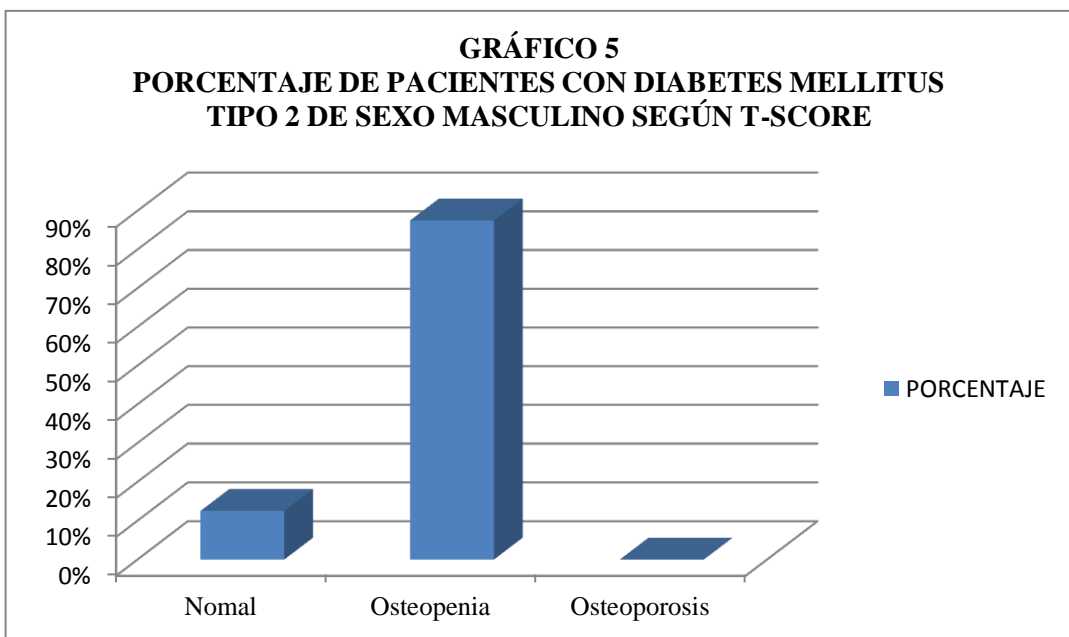
Análisis: Se evidencia que el 83% de los pacientes diabéticos tipo 2 presentan disminución de la densidad ósea (T-score < -1), de los cuales el 79% corresponde a osteopenia y el 4% a osteoporosis.

*NOTA: De los 1266 pacientes con DM 2, se trabajó con un universo de 48 pacientes que incluyen aquellos que tiene edad de 40 a 64 años y que se realizaron densitometrías óseas centrales, el universo es pequeño ya en el hospital mencionado se empieza a realizar a partir del mes de julio.

CUADRO 5
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE SEXO
MASCULINO SEGÚN T-SCORE

CLASIFICACIÓN	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
Normal	1	13%
Osteopenia	7	88%
Osteoporosis	0	0%
TOTAL	8	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

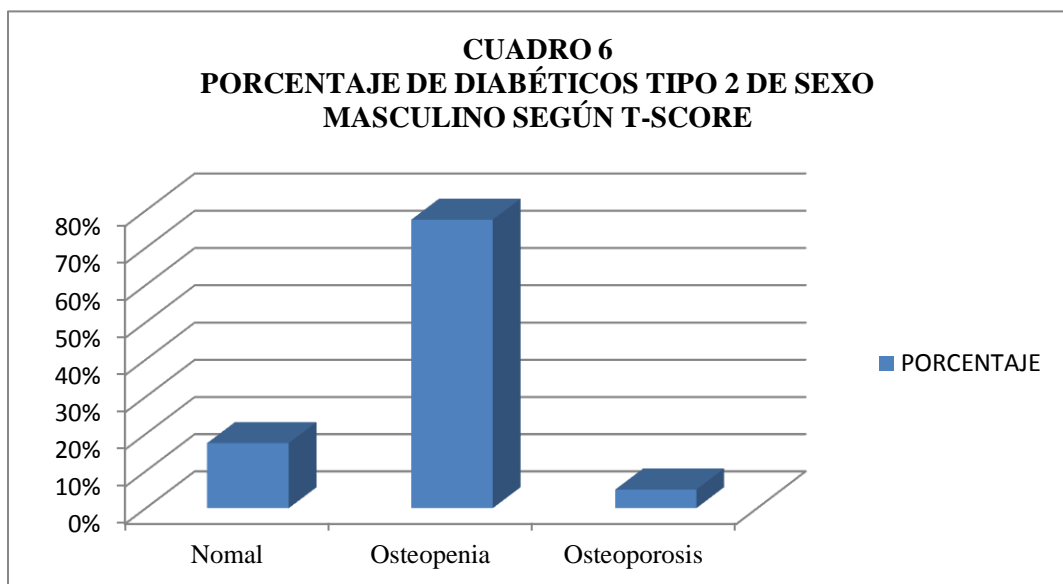
Análisis: Se puede observar que en el 88% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino presentan osteopenia y ninguno tiene osteoporosis.

CUADRO 6
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABÉTES MELLITUS TIPO 2 DE
SEXO FEMENINO SEGÚN T-SCORE

CLASIFICACIÓN	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
NORMAL	7	18%
OSTEOPENIA	31	78%
OSTEOPOROSIS	2	5%
TOTAL	40	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

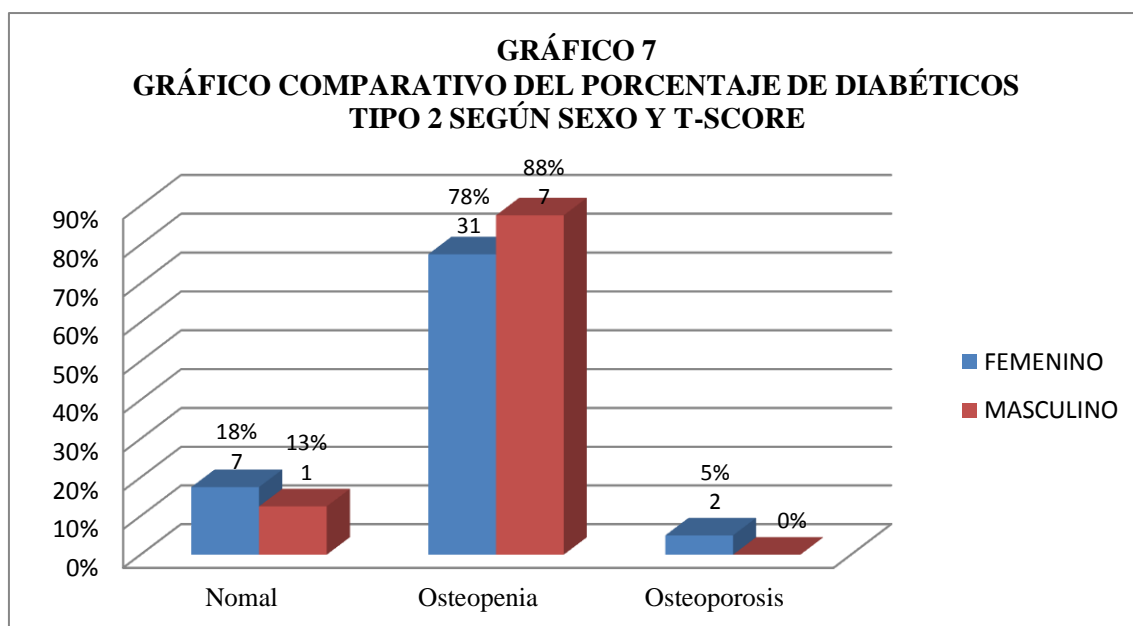
ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Se aprecia que el 83% de las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tiene disminución de la densidad mineral ósea; de este valor un 5% presenta osteoporosis y un 78% presenta osteopenia.

CUADRO 7
TABLA COMPARATIVA DEL PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 SEGÚN SEXO Y T-SCORE

CLASIFICACIÓN	FEMENINO		MASCULINO	
	Nº	%	Nº	%
NORMAL	7	18%	1	13%
OSTEOPENIA	31	78%	7	88%
OSTEOPOROSIS	2	5%	0	0%
TOTAL	40	100%	8	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



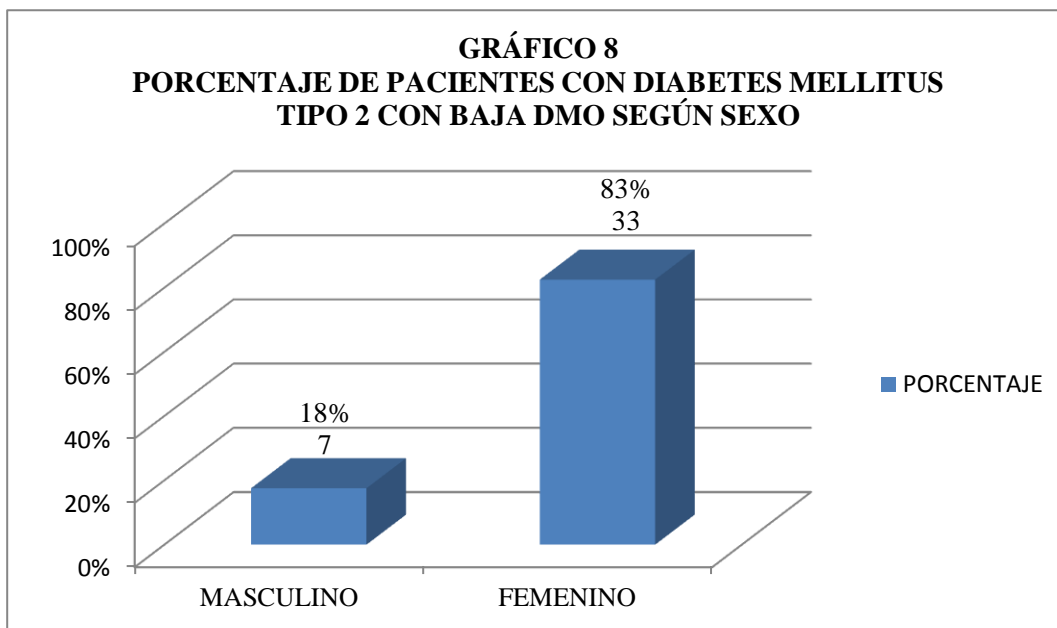
FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: La población de estudio es de 48 pacientes diabéticos tipo 2, de los cuales 8 con de sexo masculino y 40 de sexo femenino. Se aprecia que tanto la población masculina como la femenina tuvieron disminución de la densidad ósea, con una mayor prevalencia de osteopenia en el sexo masculino con un 88% frente a un 78% del sexo femenino, sin embargo la población masculina no presento osteoporosis.

CUADRO 8
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON
BAJA DMO SEGÚN SEXO

SEXO	N° DE CASOS	PORCENTAJE
MASCULINO	7	18%
FEMENINO	33	83%
TOTAL	40	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

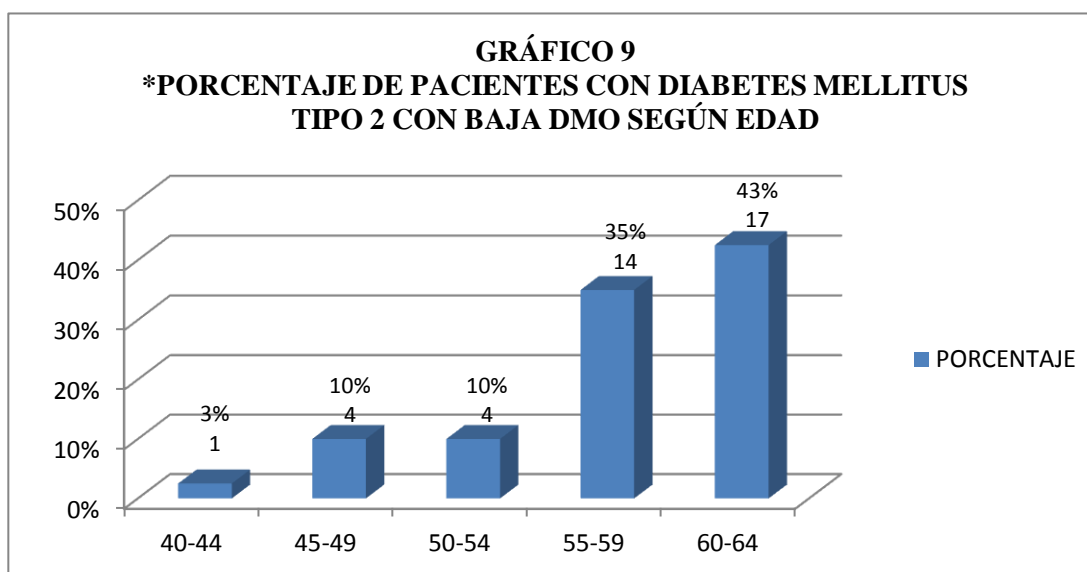
Análisis: Se determinó que el 83% de la población femenina con diabetes mellitus tipo 2 presenta disminución de la DMO ósea, mientras que un 18% de la población masculina con diabetes mellitus tipo 2 presenta baja densidad mineral ósea.

CUADRO 9
***PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON BAJA DMO SEGÚN EDAD**

EDAD	N° DE CASOS	PORCENTAJE
40-44	1	3%
45-49	4	10%
50-54	4	10%
55-59	14	35%
60-64	17	43%
TOTAL	40	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

ELABORADO POR: Fernanda Cueva

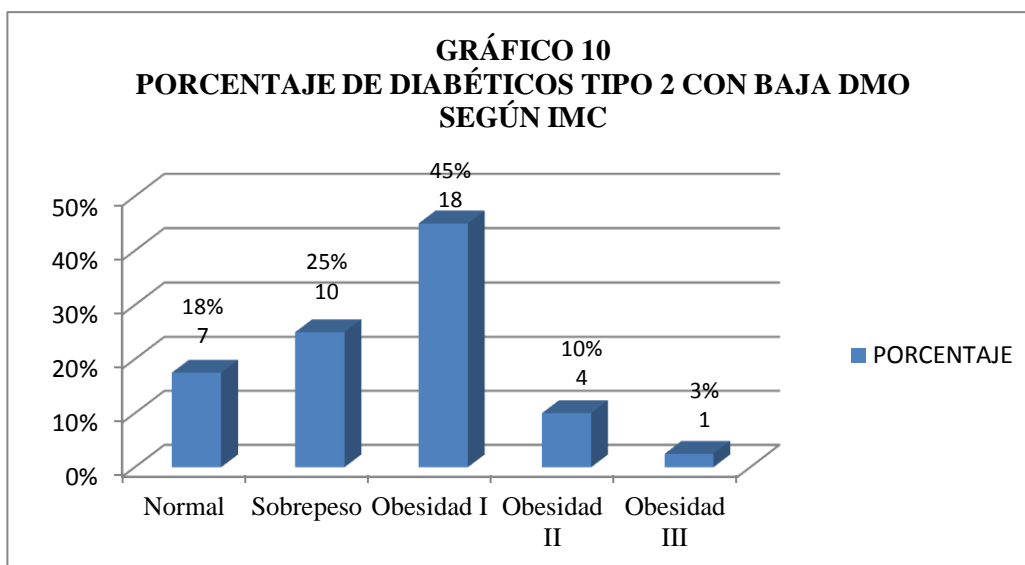
Análisis: Según se puede observar en el gráfico la prevalencia de disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 aumenta con la edad, el mayor número de casos están incluidos en los grupos de edad de 55-59 AÑOS con 35% y 60-64 años con 43%.

*Nota: se trabaja con grupos de edad establecidos por el autor porque los grupos de edad establecidos por MSP-Ecuador no facilitan la ejemplificación creciente de casos con la edad.

CUADRO 10
PORCENTAJE DE DIABÉTICOS TIPO 2 CON BAJA DMO SEGÚN IMC

IMC	N° DE CASOS	PORCENTAJE
NORMAL	7	18%
SOBREPESO	10	25%
OBESIDAD I	18	45%
OBESIDAD II	4	10%
OBESIDAD III	1	3%
TOTAL	40	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Se puede observar que el 88% de los diabéticos tipo 2 con densidad mineral ósea baja tienen una alteración en su índice de masa corporal (IMC) independiente del sexo, con prevalencia de la obesidad I (45%) y un 18% de pacientes están dentro de parámetros normales.

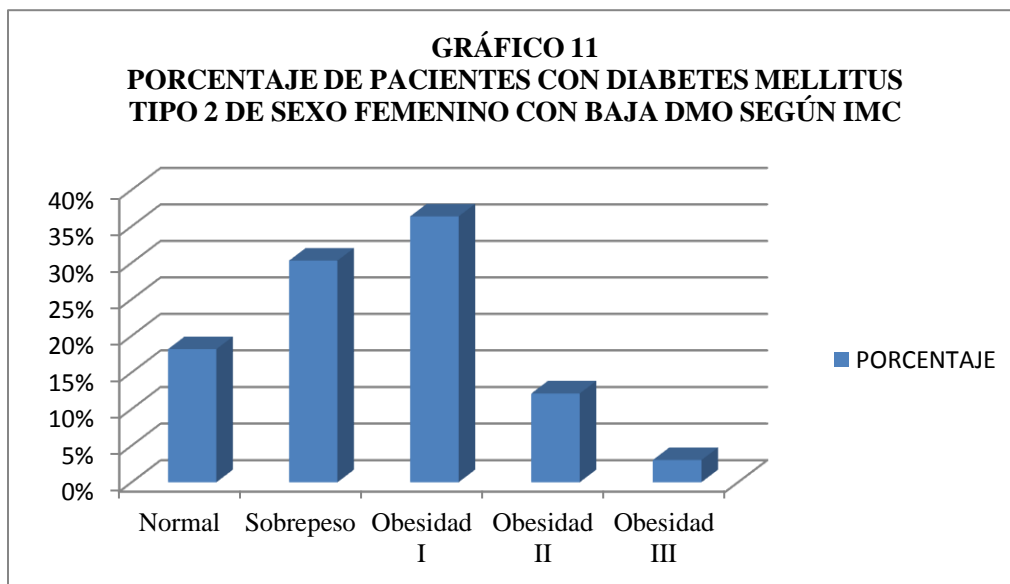
*Nota: De los 48 pacientes de la población de estudio 40 presentan disminución de la DMO, población referida para el estudio.

CUADRO 11
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE
SEXO FEMENINO CON BAJA DMO SEGÚN IMC

IMC	N° DE CASOS	PORCENTAJE
NORMAL	6	18%
SOBREPESO	10	30%
OBESIDAD I	12	36%
OBESIDAD II	4	12%
OBESIDAD III	1	3%
TOTAL	33	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

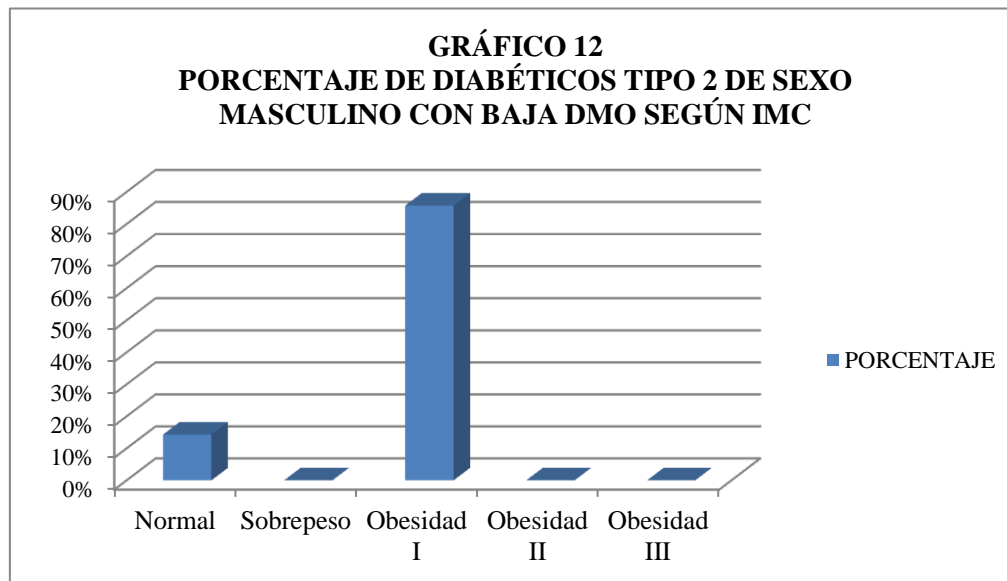
ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Se determina que el 82% de las pacientes de sexo femenino con diabetes mellitus tipo 2 con baja DMO tiene un IMC mayor de 24.9, sobre todo a expensas de obesidad I (36%) y sobrepeso (30%).

CUADRO 12
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE
SEXO MASCULINO CON BAJA DMO SEGÚN IMC

IMC	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
NORMAL	1	14%
SOBREPESO	0	0%
OBESIDAD I	6	86%
OBESIDAD II	0	0%
OBESIDAD III	0	0%
TOTAL	7	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

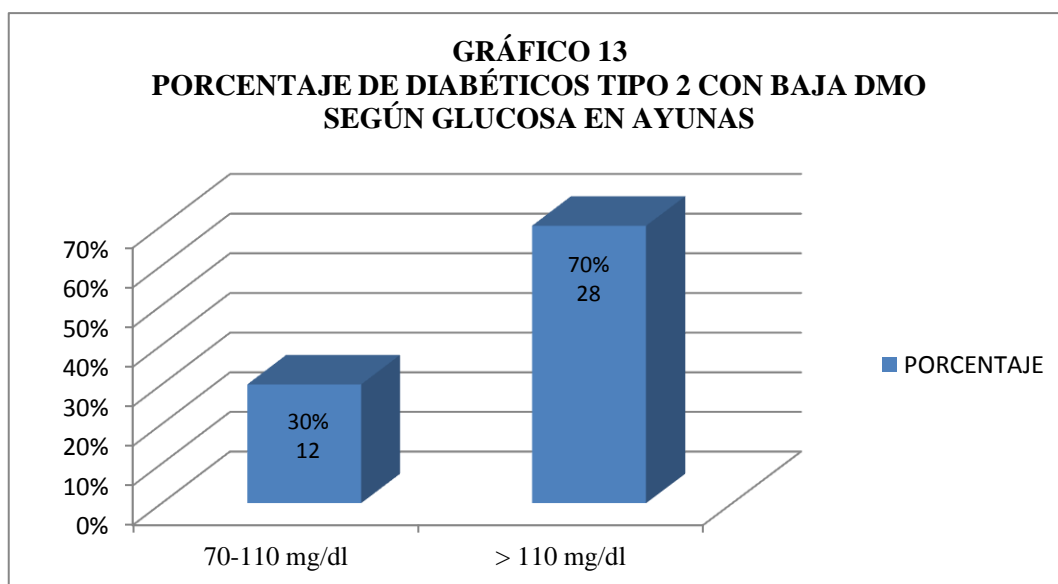
Análisis: Se evidencia que el 86% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de sexo masculino tienen obesidad I y tal solo el 14% tenía un IMC normal.

CUADRO 13
PORCENTAJE DE DIABÉTICOS TIPO 2 CON BAJA DMO SEGÚN
GLICEMIA EN AYUNAS

GLICEMIA EN AYUNAS	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
70-110 mg/dl	12	30%
> 110 mg/dl	28	70%
TOTAL	40	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

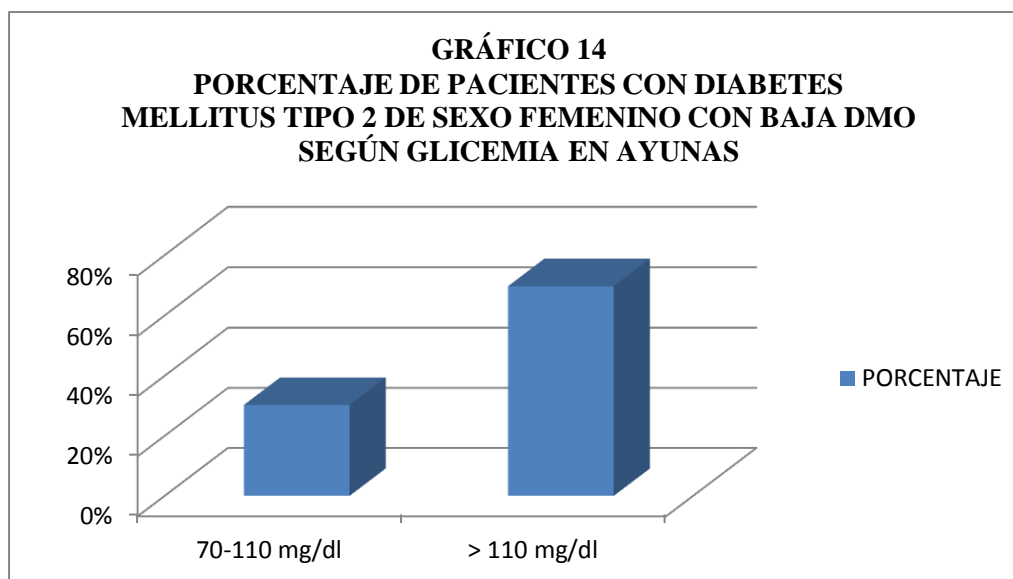
ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Independientemente del sexo, las glicemias en ayunas del 70% de la población de diabéticos tipo 2 con densidad mineral ósea disminuida registran valores mayores a 110 mg/dl, y un 30% de los valores de referencia se encuentran dentro de los rangos normales.

CUADRO 14
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE
SEXO FEMENINO CON BAJA DMO SEGÚN GLICEMIA EN AYUNAS

GLICEMIA EN AYUNAS	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
70-110 mg/dl	10	30%
> 110 mg/dl	23	70%
TOTAL	33	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



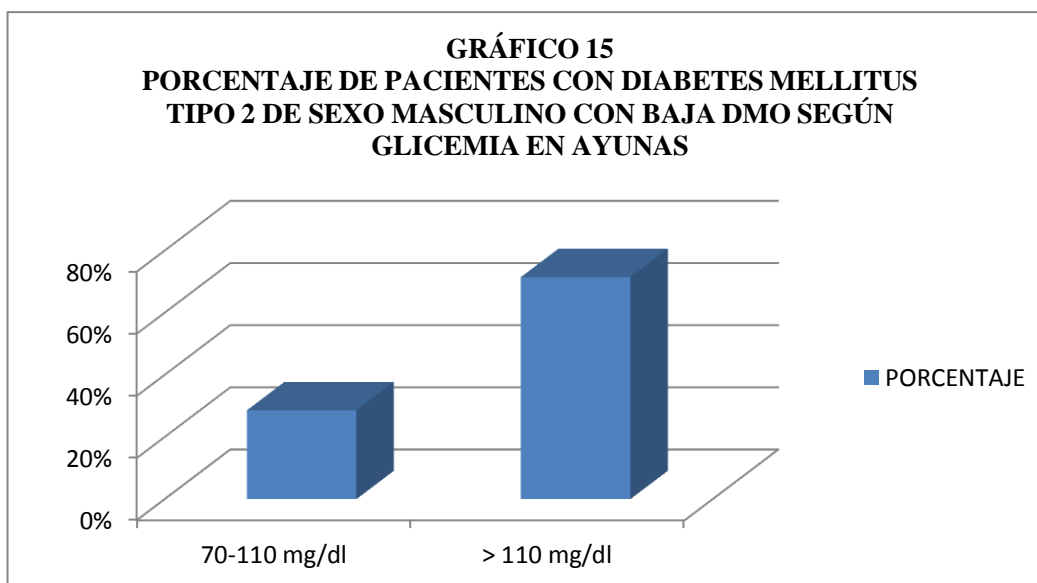
FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Se puede observar que el 70% de las glicemias en ayunas de las pacientes de sexo femenino con diabetes mellitus tipo 2 con baja densidad mineral ósea reportan valores > 110 mg/dl y tan solo el 30% mantuvo la glucosa en ayunas dentro de los rangos normales.

CUADRO 15
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE
SEXO MASCULINO CON BAJA DMO SEGÚN GLICEMIA EN AYUNAS

GLICEMIA EN AYUNAS	N° DE CASOS	PORCENTAJE
70-110 mg/dl	2	29%
> 110 mg/dl	5	71%
TOTAL	7	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Se determina que el 71% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y baja DMO tienen valores inadecuados de glucosa en ayunas, y un 29 % de los valores de referencia fueron normales. Estos valores casi coinciden con los de la población femenina.

CUADRO 16
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON BAJA
DMO SEGÚN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

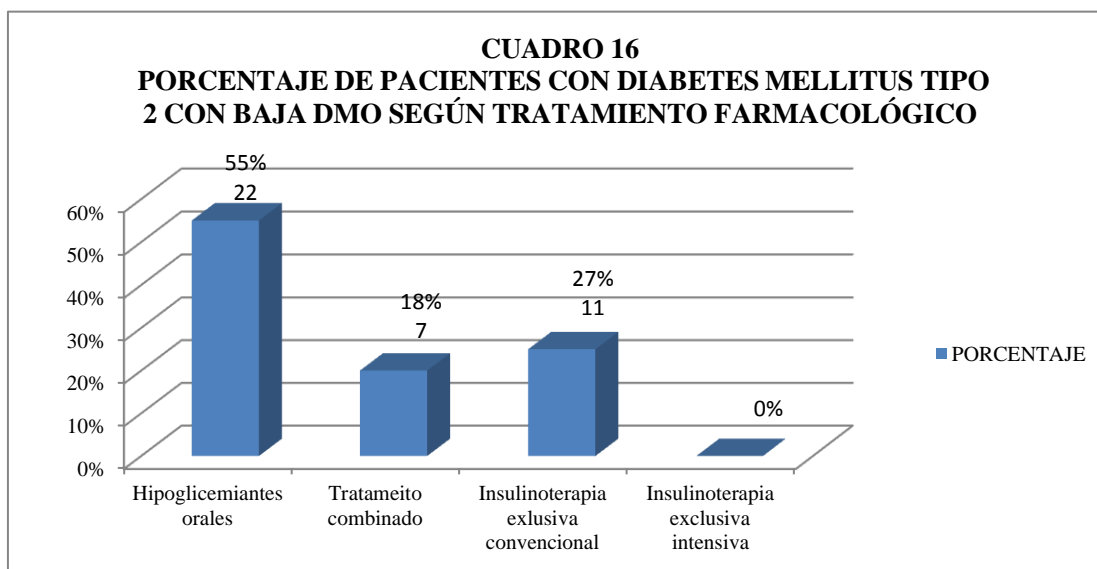
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
*Hipoglicemiantes orales	22	55%
Tratamiento combinado	7	18%
**Insulinoterapia exclusiva convencional	11	27%
Insulinoterapia exclusiva intensiva	0	0%
TOTAL	40	100%

*Metformina + Glibenclamida (QD BID, TID), Metformina (QD, BID, TID)

**Insulina NPH

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

ELABORADO POR: Fernanda Cueva



*Metformina + Glibenclamida (QD BID, TID), Metformina (QD, BID, TID)

**Insulina NPH

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

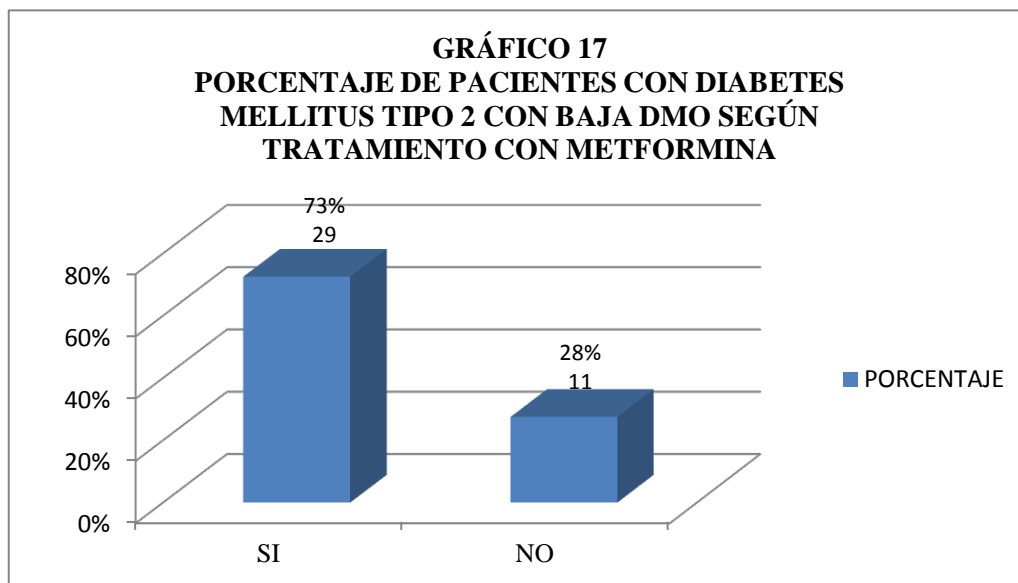
ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Se determina que el 55% de los pacientes diabéticos tipo 2 con baja densidad mineral ósea reciben hipoglicemiantes orales, el 18% tratamiento combinado (insulina e hipoglicemiantes orales) y 27% se aplican exclusivamente insulina; es decir un 45% son insulinoquirientes.

CUADRO 17
***PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON**
BAJA DMO SEGÚN TRATAMIENTO CON METFORMINA

METFORMINA	N° DE CASOS	PORCENTAJE
SI	29	72%
NO	11	28%
TOTAL	40	100%

*Se determinó el número de pacientes que reciben metformina porque se trata de un protector óseo
 FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



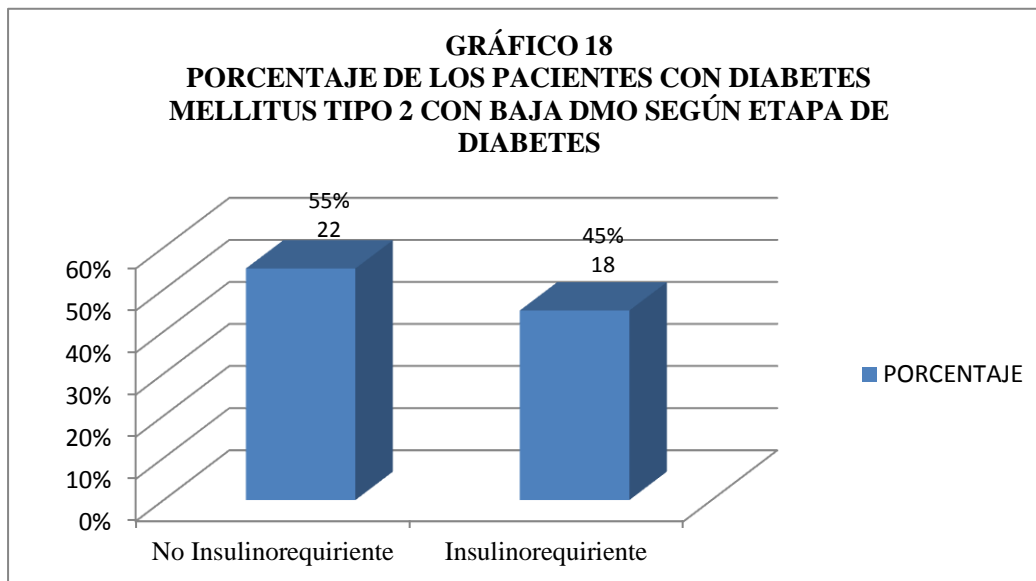
FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Según se evidencia en el gráfico el 73% de los diabéticos tipo 2 con baja densidad mineral ósea reciben tratamiento con metformina y un 28% recibe tratamiento farmacológico sin metformina.

CUADRO 18
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON
BAJA DMO SEGÚN ETAPA DE DIABETES

ETAPA DE DIABETES	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
NO INSULINOREQUIRIENTE	22	55%
INSULINOREQUIRIENTE	18	45%
TOTAL	40	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



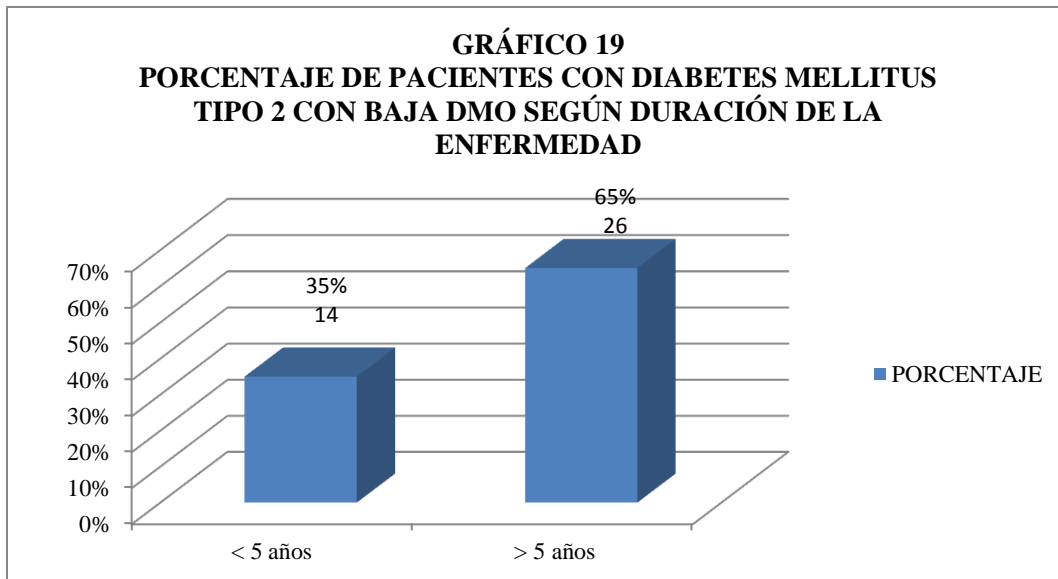
FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Se aprecia que el 55% de los diabéticos tipo 2 con baja densidad mineral ósea son no insulinorequirientes y el 45 % requieren insulina para su control metabólico, porcentajes no tan equidistantes uno de otro.

CUADRO 19
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON
BAJA DMO SEGÚN DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
<= 5 años	14	35%
> 5 años	26	65%
	40	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



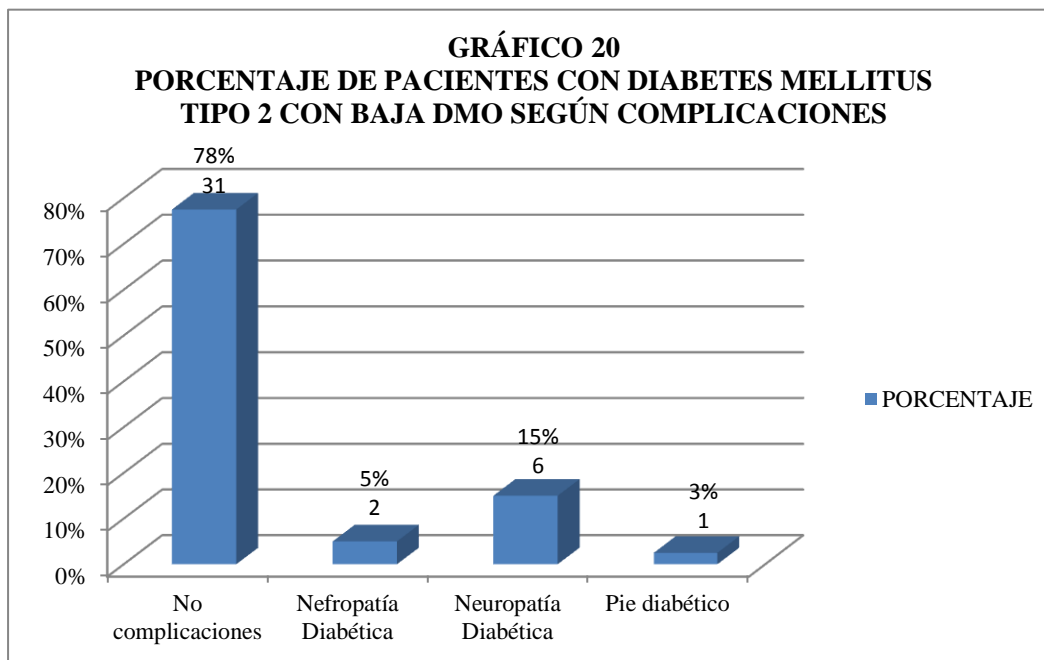
FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: El 65% de pacientes con baja densidad mineral ósea tienen más de 5 años de duración de la diabetes mellitus tipo 2 y un 35% tienen 5 años o menos de duración de la enfermedad.

CUADRO 20
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON
BAJA DMO SEGÚN COMPLICACIONES

COMPLICACIÓN	N° DE CASOS	PORCENTAJE
NO COMPLICACIONES	31	78%
NEFROPATÍA DIABÉTICA	2	5%
NEUROPATÍA DIABÉTICA	6	15%
PIE DIABÉTICO	1	3%
TOTAL	40	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



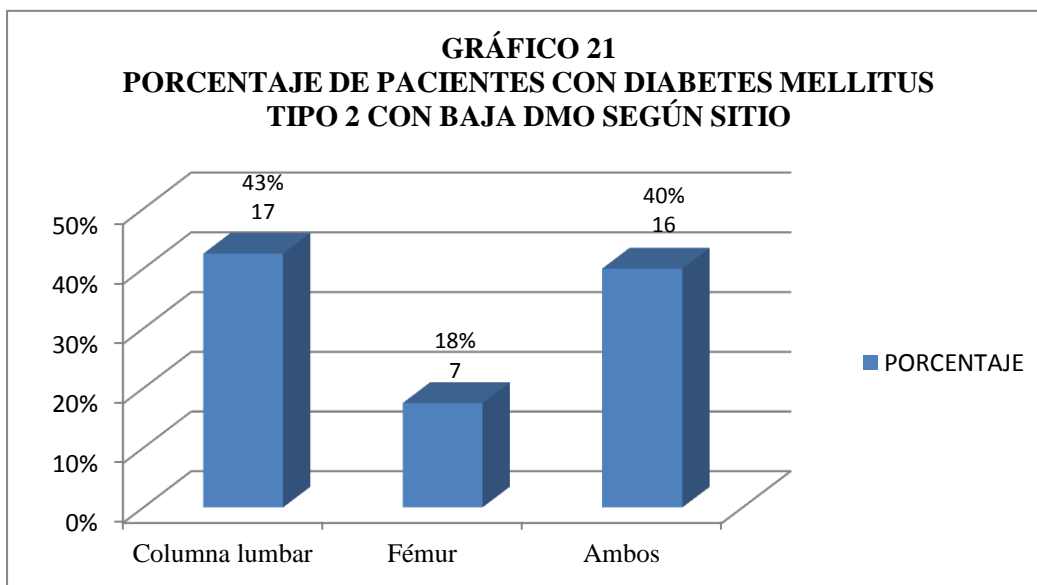
FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: El 78% de los pacientes diabéticos tipo 2 con disminución de la densidad mineral ósea no presentan complicaciones tardías micro y macrovasculares, lo que disminuye su riesgo de caída; seguido de un 15% que presentan neuropatía diabética, una minoría que corresponde al 8% presenta nefropatía diabética y pie diabético.

CUADRO 21
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON
BAJA DMO SEGÚN SITIO

SITIO	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
COLUMNA LUMBAR	17	43%
FÉMUR	7	18%
AMBOS	16	40%
TOTAL	40	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

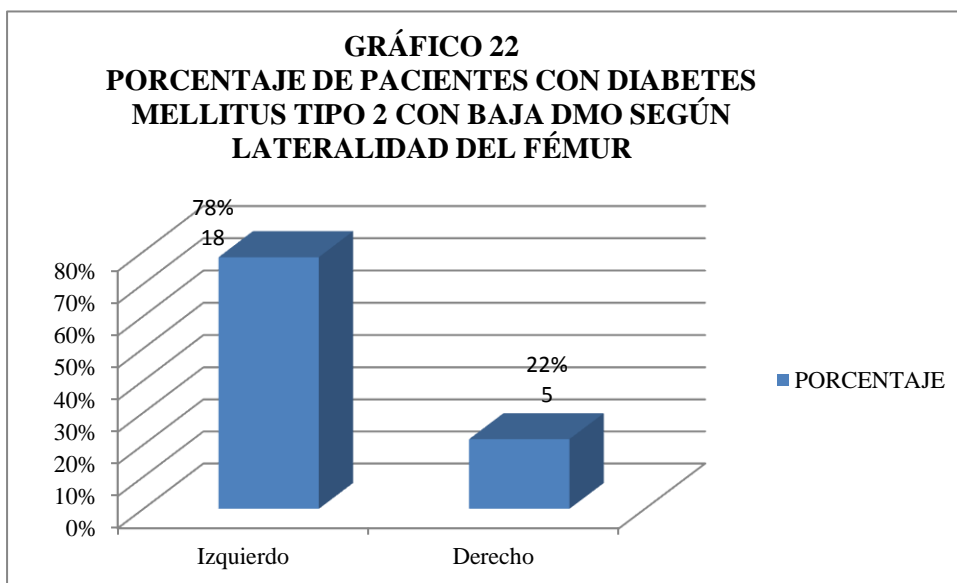
Análisis: El 43% de los pacientes diabéticos tipo 2 tienen disminución de la densidad mineral ósea en columna lumbar. Un 40 % en columna lumbar-fémur y un 18% en fémur, datos que no corresponden con la literatura que demuestran aumento de la DMO en cadera para ambos sexos.

CUADRO 22
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
CON BAJA DMO SEGÚN LATERALIDAD DEL FÉMUR

FÉMUR	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
IZQUIERDO	18	78%
DERECHO	5	22%
TOTAL	23	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012

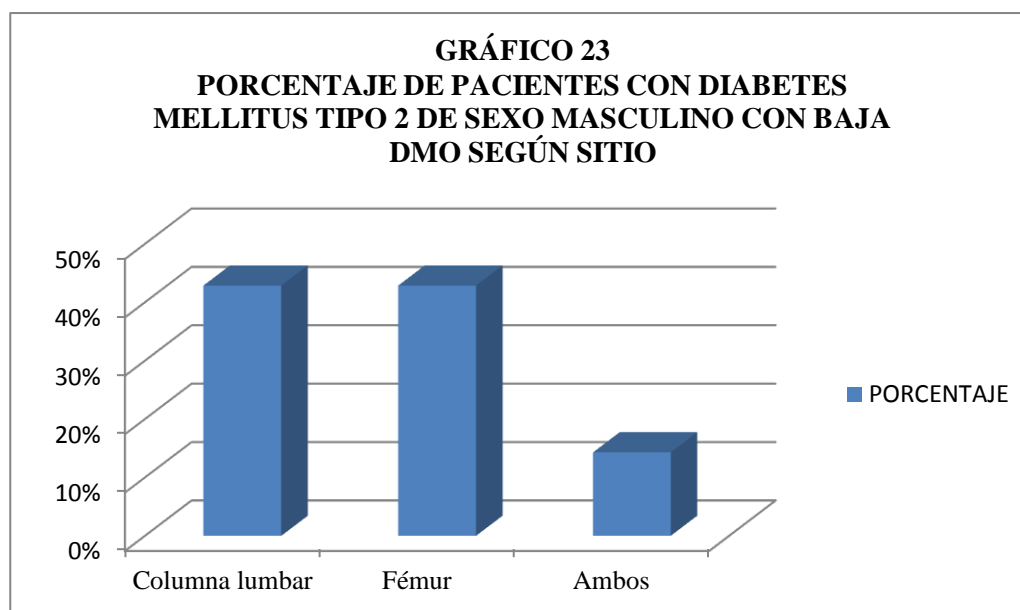
ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: El 78% de los diabéticos tipo 2 tiene con densidad mineral ósea baja en el fémur izquierdo, y 22% del lado derecho.

CUADRO 23
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE
SEXO MASCULINO CON BAJA DMO SEGÚN SITIO

SITIO	N° DE CASOS	PORCENTAJE
COLUMNA LUMBAR	3	43%
FÉMUR	3	43%
AMBOS	1	14%
TOTAL	7	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



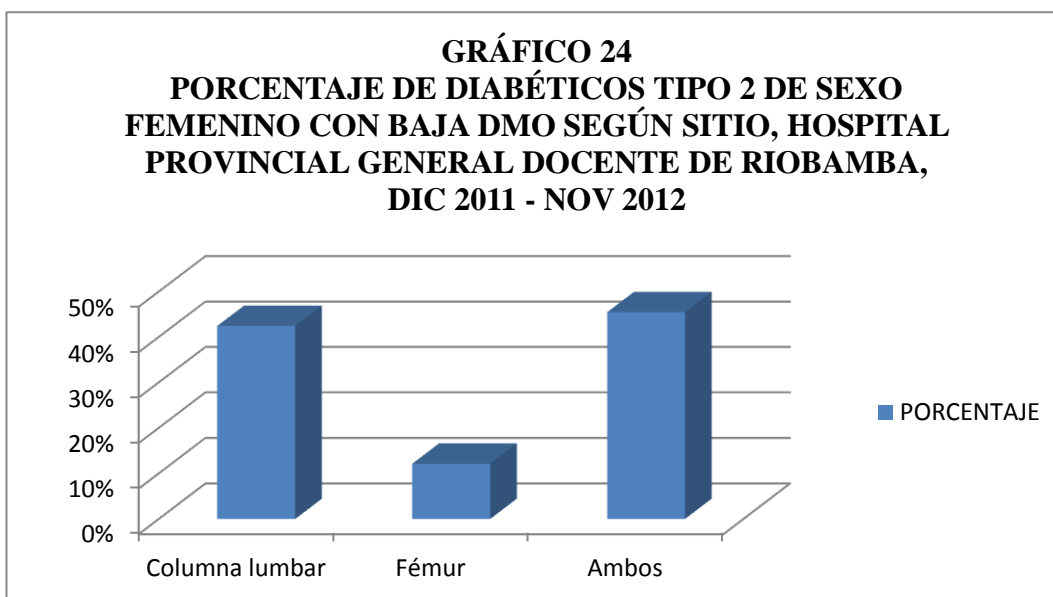
FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Los pacientes diabéticos tipo 2 de sexo masculino presentaron disminución de la densidad ósea de columna lumbar y fémur, que corresponde a un 43% para cada uno, y 14% de la población de estudio presento disminución de la densidad ósea en ambos sitios.

CUADRO 24
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE
SEXO FEMENINO CON BAJA DMO SEGÚN SITIO

SITIO	N° DE CASOS	PORCENTAJE
COLUMNA LUMBAR	14	42%
FÉMUR	4	12%
AMBOS	15	45%
TOTAL	33	100%

FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



FUENTE: Historias clínicas del HPGDR, dic 2011 – nov 2012
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

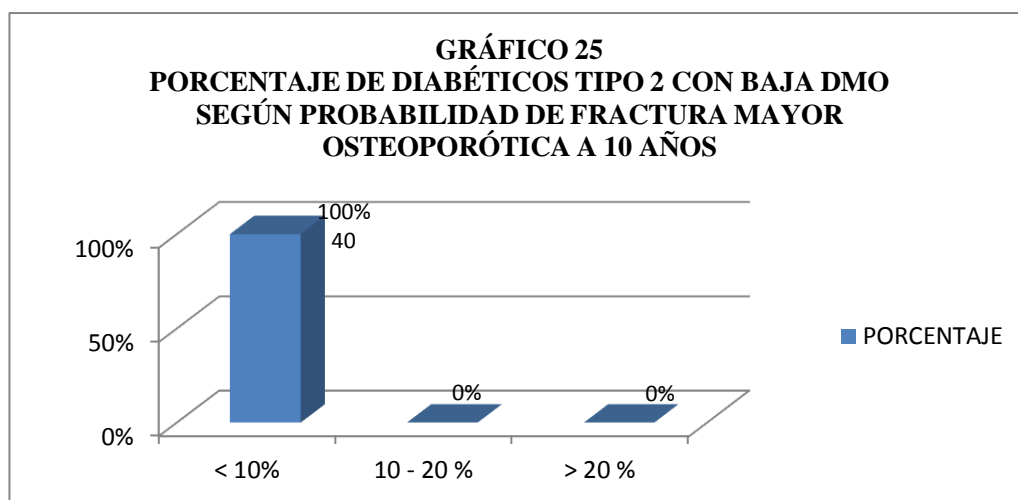
Análisis: Se observa que los pacientes diabéticos tipo 2 de sexo femenino presentaron disminución de la densidad ósea de columna lumbar-fémur (45%), sólo en columna lumbar (42%) y un 12% sólo de fémur (a diferencia del sexo masculino que representa un 43%).

CUADRO 25
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON
BAJA DMO SEGÚN PROBABILIDAD DE FRACTURA MAYOR
OSTEOPORÓTICA A 10 AÑOS

EDAD	N° DE CASOS	PORCENTAJE
< 10% *	40	100%
10 - 20 % **	0	0%
> 20 % ***	0	0%
TOTAL	40	100%

*Riesgo absoluto de fractura a 10 años < 10%: bajo. **Riesgo absoluto de fractura a 10 años \geq 10% y < 20%: moderado. ***Riesgo absoluto de fractura a 10 años \geq 20%: alto

FUENTE: Aplicación informática online FRAX
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva



*Riesgo absoluto de fractura a 10 años < 10%: bajo. **Riesgo absoluto de fractura a 10 años \geq 10% y < 20%: moderado. ***Riesgo absoluto de fractura a 10 años \geq 20%: alto

FUENTE: Aplicación informática online FRAX
 ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Independientemente del sexo a través de la herramienta de cálculo FRAX se determinó que el 100% de la población de estudio tienen un riesgo bajo de fractura mayor osteoporótica (húmero, tercio distal de radio, costal y vertebral) a 10 años.

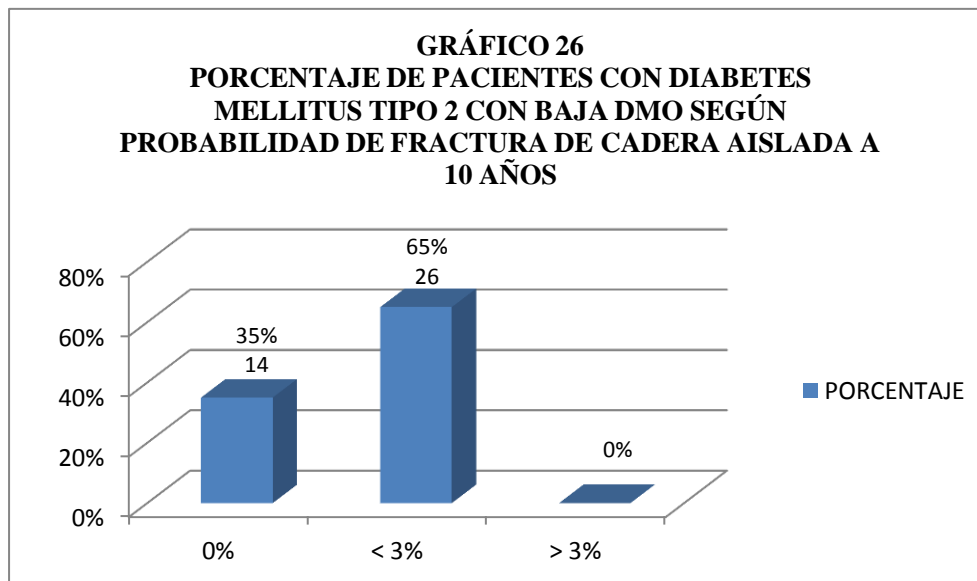
CUADRO 26
PORCENTAJE DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2
CON BAJA DMO SEGÚN PROBABILIDAD DE FRACTURA DE
CADERA AISLADA A 10 AÑOS

EDAD	N° DE CASOS	PORCENTAJE
0%	14	35%
< 3%	26	65%
> 3%*	0	0%
TOTAL	40	100%

*A partir de un porcentaje de 3% se prescribe un tratamiento ya que es la que tiene una mayor morbilidad y es, por tanto, la más peligrosa.

FUENTE: Aplicación informática online FRAX

ELABORADO POR: Fernanda Cueva



*A partir de un porcentaje de 3% se prescribe un tratamiento ya que es la que tiene una mayor morbilidad y es, por tanto, la más peligrosa.

FUENTE: Aplicación informática online FRAX

ELABORADO POR: Fernanda Cueva

Análisis: Independientemente del sexo a través de la herramienta de cálculo FRAX se determinó que el 100% de la población de estudio tienen un riesgo bajo de fractura osteoporótica de cadera aislada a 10 años.

4.2. COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la consulta externa del Hospital Provincial General Docente de Riobamba presentan alteraciones en la densidad mineral ósea, pues en la mayor parte se evidenció una disminución de la misma. A pesar de ello, estos pacientes tienen un bajo riesgo de fractura osteoporótica, que muy probablemente se justifica porque la herramienta de FRAX utilizada, requiere para el cálculo de la probabilidad de fractura, la presencia de factores de riesgo como: alcoholismo, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, padecer artritis reumatoidea, antecedentes personales de fractura, antecedentes familiares de fractura de cadera y osteoporosis secundaria, debido a su patología de base (diabetes mellitus tipo 2) el único factor de riesgo requerido por el FRAX que se halló en los pacientes fue una osteoporosis secundaria y su consecuente osteopenia, por lo que se considera que estos resultados son imprecisos y a consecuencia de esto el resultado de riesgo bajo hay que tomarlo con precaución en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ya que ellos presentan además factores de riesgo como duración de la enfermedad > 5 años, mal control metabólico que el FRAX no contempla para su cálculo. Por lo tanto, la hipótesis planteada se comprueba parcialmente.

CAPÍTULO V

5.1. CONCLUSIONES

- 5.1.1. El 99% de los pacientes con diabetes mellitus atendidos en el Hospital Provincial General Docente de Riobamba son de tipo 2, y prevalece el grupo de edad mayor a 65 años.
- 5.1.2. La mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes del Hospital Provincial General Docente de Riobamba está dado en mujeres frente a un 10% en varones.
- 5.1.3. El porcentaje de osteopenia en los hombres es superior (88%) al de las mujeres (78%), observándose además un 5% de pacientes de sexo femenino con osteoporosis, trastorno que no se presenta en el sexo masculino.
- 5.1.4. La disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 aumenta progresivamente conforme la edad, por ejemplo al grupo de edad de 50-54 años le corresponde un 10% frente a un 43% en el grupo de edad de 60-64 años.
- 5.1.5. El mal control metabólico (> 110 mg/dl), índice de masa corporal elevado (sobrepeso y obesidad I) y duración de la enfermedad (> 5 años), pueden ser considerados como factores predisponentes para una baja densidad mineral ósea.
- 5.1.6. El 55% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 son catalogados como no insulinoquirientes y reciben como medicamento principal la metformina; el

45% corresponde a pacientes insulinoquirientes, en este último están contemplados pacientes en tratamiento combinado (20%) y en tratamiento exclusivo convencional con insulina (25%).

- 5.1.7.** La disminución de la densidad mineral ósea se presenta con mayor frecuencia a nivel de la columna lumbar tanto en hombres como en mujeres; aunque existe diferencias a nivel del fémur, con un mayor porcentaje en hombres (43%) que en mujeres (18%), además se observa que esta disminución es mucho más frecuente (78%) a nivel de fémur izquierdo que en el derecho (22%).
- 5.1.8.** Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 menores con baja la densidad mineral ósea sometidos a la prueba de densitometría ósea central y cálculo con herramienta FRAX presentan un riesgo bajo de fractura mayor osteoporótica y de cadera aislada.
- 5.1.9.** Debido a que la herramienta de cálculo para predicción de fractura FRAX necesita para su cálculo la presencia de factores de riesgo: alcoholismo, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, padecer artritis reumatoidea, antecedente personal de fractura, antecedente familiar de fractura de cadera y osteoporosis secundaria, además el IMC y la DMO, y los pacientes tan sólo presentan su patología base como factor de riesgo con su consecuente osteopenia, se considera que estos datos no son precisos y a consecuencia de esto el resultado de riesgo bajo hay que tomarlo con precaución en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

5.2. RECOMENDACIONES

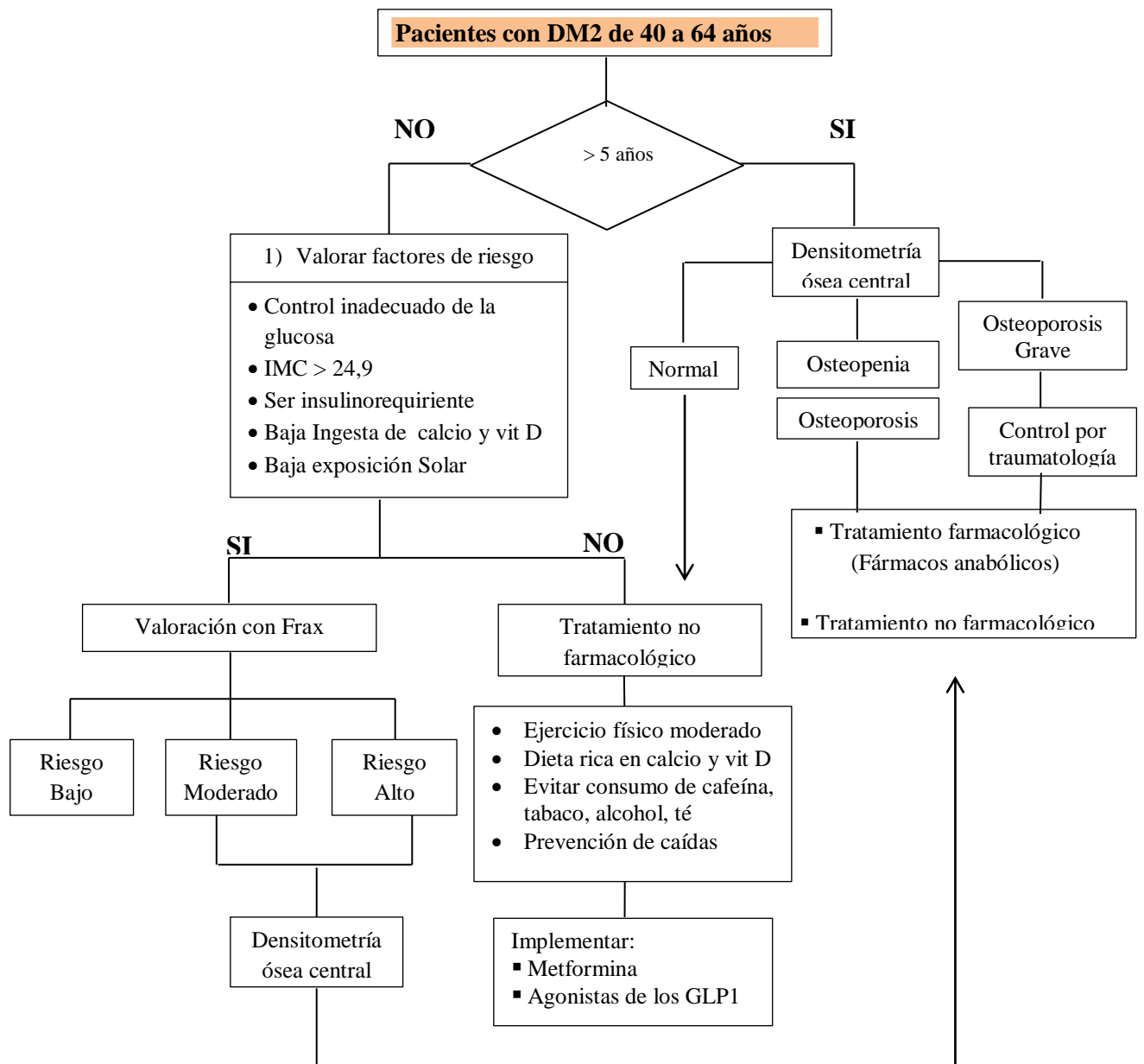
- 5.2.1.** En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la osteoporosis y la prevención de fracturas debe seguir las mismas recomendaciones que en la población no diabética: establecer un tratamiento farmacológico temprano y proponer intervenciones para cambiar estilos de vida y medidas de prevención de caídas.
- 5.2.2.** En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con más de 5 años de duración de, IMC mayor a 24,9 y mal control metabólico, se sugiere realizar densitometría ósea central.
- 5.2.3.** En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con menos de 5 años de duración de, IMC normal y metabólicamente controlados, se sugiere calcular el riesgo de fractura mayor osteoporótica y de cadera aislada a 10 años con la herramienta de cálculo FRAX, para determinar si se realiza o no densitometría ósea central.
- 5.2.4.** Mantener a los pacientes con un IMC entre 20 y 24,9 a través de un trabajo multidisciplinario, en el que participen nutricionista y fisioterapeuta, para una adecuada aplicación de dieta y ejercicio, además de animar al paciente diabético tipo 2 y a su familia a ser minuciosos y escrupulosos para cumplir con las prescripciones farmacológicas, dietéticas y de actividad física.
- 5.2.5.** Se recomienda cumplir con las meta de control glicémico sugerido por la OMS y el MSP Ecuador (70-110mg/dl), pues la hiperglicemia es la el principal elemento que influye en la disminución de la densidad ósea.

- 5.2.6.** En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con más de 5 años de duración, IMC mayor a 24,9 y mal control metabólico, no se recomienda la utilización de la herramienta de cálculo FRAX ya que esta demanda de la presencia de otros factores de riesgo para su precisión.
- 5.2.7.** Aplicar el algoritmo de manejo de la Osteoporosis/Osteopenia propuesto a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de 40 a 64 años edad que acuden a la consulta externa del Hospital Provincial General Docente de Riobamba, para realizar un diagnóstico y tratamiento temprano.

CAPÍTULO VI

6.1. PROPUESTA

ALGORITMO DE MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS/OSTEOPENIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE 40 A 64 AÑOS DE EDAD EN EL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE DE RIOBAMBA



6.2. BIBLIOGRAFÍA

1. El Telégrafo [Internet]. Quito: El Telégrafo; c2012 [2012 Nov 4]. Available from:
http://www.telegrafo.com.ec/index.php?option=com_zoo&task=item&item_id=20914&Itemid=16
2. Rubio J, Laño MC, De Abreu P. Osteoporosis. En: Muñoz B, Sampol G, García JD, Pérez A, Fernández G, Sarriá C, et al. Cliniguía: actualización de diagnóstico y terapéutica. 7ª ed. [Madrid?]: Eviscience;2012. pag 985
3. Aguirre W. Guías y Recomendaciones de Manejo y Diagnóstico Terapéutico de la Osteoporosis en el Ecuador. Consenso Ecuatoriano de Osteoporosis 2007.
4. Enfermedades metabólicas [Internet]. Bogotá: Fundación Médica Apoyarte; c2012. ¿Cuál es la relación de la densidad mineral ósea y la Diabetes Mellitus tipo 2?. 2012 mar 27 [2012 nov 6]; [about 2 screens]. Available from:
<http://fundapoyarte.org/sitio-cardio/fun-articulo/sm-4/cont-1222-cul-es-la-relacin-de-la-densidad-mineral-sea-y-la-diabetes-mellitus-tipo-2-a.html>
5. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. J Bone Miner Res 2009;24:702-9.
6. Blakytyn R, Spraul M, Jude EB. Review: The diabetic bone: a cellular and a molecular perspective. Int J Low Extrem Wounds 2011;10:16-32.

7. García A, Muñoz M. Diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis. *Osteoporosis Metabol Miner* 2012;4(1):5-6.
8. Vive con diabetes [Internet]. México D.F.: Copyright © 2012; c2012 [2012 Nov 3]. Available from: <http://vivecondiabetes.com/viviendo-con-diabetes/complicaciones/219-osteoporosis-aun-mas-riesgosa-si-existe-diabetes>
9. Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, Fu Z, Yao Z, Qi Y, Keller ET. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest* 2000; 106(7) 887-95.
10. BBC [Internet]. Inglaterra: BBC; c2012 [2012 Nov 4]. Available from: http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2011/06/110625_diabetes_incidencia_aumento_mundo_jg.shtml
11. Organización Mundial de la Salud [Internet]. República Checa: OMS; c2012 [2012 Nov 4]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>
12. López G. et al. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2006;XIV(3):98-140
13. Vive con Diabetes [Internet]. México DF: viviendo con diabetes. Diabetes en Latinoamérica; c2012 [2012 Nov 4]. Available from: <http://www.vivecondiabetes.com/viviendo-con-diabetes/familia-del-paciente/36-diabetes-en-latinoamerica>
14. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation. América Central y del Sur. Prevalencia estimada de Diabetes en población de 20

-79 años, 2010. 2011 [2012 Nov 4]. Available from:
<http://archive.diabetesatlas.org/es/content/am%C3%A9rica-del-sur-y-central>

15. Enfermedades de vigilancia. Casos nuevos y confirmados 2012. EPI – 2. Chimborazo
16. Revisión de Partes Diarios del Hospital Provincial General Docente de Riobamba. Período de diciembre de 2011 hasta octubre de 2012.
17. Bracho CV, Arizaga E. Consenso de Manejo de Fracturas Osteopóroticas. 1ª ed. Quito: Ecuaoffset Cía. Lda.;2009. pag 29.
18. Bastante T. Borja M. Suárez A. Iborra C. Gonzáles J. Bordes S. et al. AMIR Medicina. Madrid: Marbán libros; 2012. p 1161-63
19. Goordanz. Osteoporosis la epidemia silenciosa. Lancet 2010;378:31
20. Bacon W. Maggi S. Looker A. Harris T. Nair C. Giaconi J. International comparison of hip fracture rates in 1988 – 1989. Osteoporosis Int 1996;6:69-75.
21. Bracho V. Complicaciones de la Osteoporosis. Revista Ecuatoriana de Ortopedia y Traumatología 1198;3(2):241-44
22. Aguirre W. Jervis R. Menopausia y Osteoporosis conceptos actuales y manejo práctico. 1999. pag 3379 - 391
23. García R, Suárez R. resultados cubanos del programa latinoamericano de educación a apacientes diabéticos no insulino dependientes. Rev Cuba de Endocrin 2001; 12(2):82-92.

24. Tébar F. Escobar F. La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica. 1 ed. Madrid: Panamericana; 2009. pag 347.
25. Pérez A. Tundidor D. Saigí I. Diabetes Mellitus. En: Muñoz B, Sampol G, García JD, Pérez A, Fernández G, Sarriá C, et al. Cliniguía: actualización de diagnóstico y terapéutica. 7ª ed. [Madrid?]: Eviscience;2012. pag 732
26. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2011. América Central y del Sur. 2011 [2012 Nov 4]. Available from: <http://archive.diabetesatlas.org/es/content/am%C3%A9rica-del-sur-y-central>
27. López G. et al. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2006;XIV(3):99
28. Luján AL. Collazo c. Palasti S. García Silvia. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Arch Med Interna 2010,XXXII(Supl 1):S12- S21.
29. García F. Solís J. Calderón J. Luque E. Neyra L. Manrique H. Prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo relacionados en una población urbana. Rev Soc Perú Med Int 2007;20(3):91
30. Surampudi PN, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Emerging concepts in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Mount Sinai J Med 2009; 76: 216-226.
31. López G. et al. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2006;XIV(3):100-01
32. Vive con Diabetes [Internet]. Méxido DF: viviendo con diabetes. Diabetes en Latinoamerica; c2012 [2012 Nov 4]. Available from:

<http://www.vivecondiabetes.com/viviendo-con-diabetes/familia-del-paciente/36-diabetes-en-latinoamerica>

33. World Diabetes Foundation [Internet]. Dinamarca: Secretaría WDF; c2002. Available from: <http://www.worlddiabetesfoundation.org/about-us>
34. Aschener P. Diabetes en Latinoamérica. Epidemiología de la Diabetes en Colombia. Av Diabetol 2010; 26(2):95-100.
35. Guillausseau PJ, Meas T, Virally M, Laloi-Michelin M, Médeau V, Kevorkian JP. Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2008;34 :S43-S48.
36. Bonora E. Protection of pancreatic beta cells: is its feasible?. Nut Metab Cardiovas Dis 2008; 18:74-83.
37. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?. Diabetes 2003 ;52:1-8.
38. Poitout V. Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and betadell dysfunction. Endocr Rev. 2008;29:351-366.
39. Mitra S, Bansal VS, Bhatnagar PK. From a glucocentric to a lipocentric approach towards metabolic syndrome. Drug Discov Today. 2008;13:211-218.
40. Dixon JB. Obesity and Diabetes: The Impact of Bariatric Surgery on Type-2 Diabetes. World J Surg. 2009 May 7. ;Epub ahead of print.
41. Chakravarthy MV, Semenkovich CF. The ABCs of beta-cell dysfunction in type 2 diabetes. Nat Med. 2007;13:241-242.

42. Zorzano A, Liesa M, Palacín M. Mitochondrial dynamics as a bridge between mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *Arch Physiol Biochem.* 2009;115:1-12.
43. Surampudi PN, John-Kalarickal J, Fonseca VA. Emerging concepts in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Mount Sinai J Med* 2009; 76:222.
44. *Diabetes Care.* Am Diab Asc 2007;30(Sup11):S4-S41
45. Standards of medical care in diabetes 2010. *Am Diab Asc* 2010;33(Spl 1):S11-S641.
46. López G. et al. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2006;XIV(3):100-01
47. Navarro MC, Sosa M. Estilos de vida y factores de riesgo para la osteoporosis. *Med Clin (Barc).* 2011;136(6):250-251
48. Tu guía para la alimentación y diabetes [Internet]. [Chicago?]: Universidad de Illinois; c2002 [2012 Nov 15]. Available from: http://urbanext.illinois.edu/diabetes2_sp/subsection.cfm?SubSectionID=64
49. Clínica Dam [Internet]. Madrid: ADM; c2002 [2012 Nov 15]. Available from: <http://www.clinicadam.com/salud/6/19826.html>
50. Romero Zazueta A. Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Sulfonilureas. 27; 308-315. García Mingo A. Antidiabéticos orales. *Medicine* 2008; 10(18); 1188-1194.

51. Rosas Guzmán J, Lyra R. Guías de tratamiento para Diabetes Mellitus Tipo 2 para América Latina (ALAD).
52. García Barrera S, Pereyra Piantelli E. Meglitinidas. Diabetes Mellitus. Vision Latinoamericana 2009;29: 324-330.
53. Rosas R. Lyra R. Guías de tratamiento para Diabetes Mellitus Tipo 2 para América Latina (ALAD). 2009
54. Tolosa MJ. Chuguransky SR. Schurman L. Sedlinsky C. Cortizo AM. McCarthy AD. et al. La diabetes altera el potencial osteogénico de células progenitoras de médula ósea. Efectos del tratamiento de metformina. Rev Argent Endocrinol Metab 2012;49(2):70-76
55. Vestergaard P. Rejnmark L. Mosedilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus and the impact of insulin and oral antidiabetic medications on relative fracture risk. Diabetología 2005;48:1292-99.
56. Molinuevo MS, Schurman L. McCarthy AD. Cortizo AM. Tolosa MJ. Gangoiti MV. et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. J Bone Miner Res 2010;25:211-21.
57. Aubert RE, Herrera V, Tully L, et al. Thiazolidinedione treatment increases the risk of fracture. American Diabetes Association 2009 Scientific Sessions. New Orleans, LA. 2009:601-P.
58. Sedlinsky C. Molinuevo MS. Cortizo AM. Tolosa MJ. Felice JI. Sbaraglini ML. Metformin prevents anti-osteogenic in vivo and ex vivo effects of rosiglitazone in rats. Eur J Pharmacol 2011;668:477-85.

59. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K and Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. Archives of internal medicine. 2009;169(15):1395-402.
60. Lerario A. Tratamiento de la Diabetes Mellitus del Tipo 2. Visión Latinoamericana 2009;29:324-30.
61. García de los Ríos M. Drogas hipoglicemiantes orales. En: Diabetes Mellitus 2 ed. 2003;p. 132-44
62. Gomis. Rovira. Oyarzabal. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento. Buenos Aires: Panamericana. 2007.
63. Cheng A. Zinman B. Principios del tratamiento con insulina. Khan C. Weir G. King G. Joslin's Diabetes Mellitus. 14 ed. New York:Lippincott William and Wilkins; 2005. pag 660 -68
64. Veit O. Uso clínico de la insulina y autocontrol. En: García de los Ríos M. Diabetes Mellitus. 2ª ed. Santiago de Chile: Arancibia;2003. pag 113-131
65. Oliveira J. Rodacki M. Insulinoterapia en la Diabetes Mellitus del tipo 2. Diabetes Mellitus. Visión Latinoamericana. 1er ed. Río de Janeiro: Guanabara Coogan;2009. pag 379-88
66. García A. Hernández J. Puerto E. et al. Insulinoterapia. Medicine 2008;10(18):1195-203.
67. Lerario A. Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2: insulina. Diabetes Mellitus. Visión latinoamericana 2009;28:317-122.

68. Paulo J. Rodacki M. insulino terapia en la Diabetes Mellitus tipo 2. Diabetes Mellitus. Visión latinoamericana 1ª ed. Río de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 379-88
69. Aguirre W. Guías y Recomendaciones de Manejo y Diagnóstico Terapéutico de la Osteoporosis en el Ecuador. Consenso Ecuatoriano de Osteoporosis 2007. pag 42
70. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. (Ingestiones Dietéticas de Referencia para calcio y vitamina D). Instituto de Medicina, Academia Nacional de Ciencias. 2010.
71. Pogoda P. Primel M. Rueger JM. Amling M. Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. Osteoporosis Int 2005;16(2):18-24
72. Kanis JA. Johnell O. Oden A. Johansson H. McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporosis Int. 2008;19(4):385–397.
73. Hadjidakis DJ. Androulakis II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci 2006;1092:385-96.
74. Amett T. Regulation of bone cell function by acid-base balance. Proc Nutr Soc 2003;62:511-20
75. Noble BS. Peet N. Stevens HY. Brabbs A. Mosley JR. Reilly GC. Et al. Mechanical loading: biphasic osteocyte survival and the targeting of osteoclasts for bone destruction in rat cortical bone. Am J Physiol Cell Physiol 2003;284:934-43.

- 76.** Brighurst FR. PTH receptors and apoptosis in osteocytes. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2002; 2:245-51.
- 77.** Cosman F. Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Curr Osteoporosis Rep* 2004;2:5-11.
- 78.** Van Leeuwen JP. Van Driel M. Van Den Bemd GJ. Pols HA. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expre* 2001;11:199-226.
- 79.** Rosen CJ. Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(1):35-43.
- 80.** Riggs BL. Khosla S. Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279-302.
- 81.** Sun L. Peng Y. Sharrow AC. Iqbal J. Zhang Z. Papachirtou DJ. Et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell* 2006;125:247-260.
- 82.** García A. Reyes García R. García Castro JM. Rozas Moreno P. Escobar Jimenez F. Muñoz M. Role of serum FSH measurement on bone resorption in postmenopausal women. *Endocrine* 2011 Oct 1 [Epub ahead of print].
- 83.** Boyle WJ. Simonet WS. Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
- 84.** Hofbauer LC. Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001;79:245-53.

85. Jiang Y. Jahagirdar BN. Reinhardt RL. Shawartz RE. Keene CE. Ortiz. Et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-9.
86. Schoeder TM. Jensen ED. Westendorf JJ. Runx2: a master organizer of gene transcription in developing and maturing osteoblasts. Birth defects Res C Embryo Today 2005;75:213-25.
87. Gazerro E. Canalis E. Bone morphogenetic proteins and their antagonists. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:51-65.
88. Krishnan V. Bryant HU. MacDougal OA. Regulation of bone mass by Wnt signalling. *J Clin Invest* 2006;116:1202-9.
89. Wisse B. The inflammatory syndrome. The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked and mineralization *Diabetes* 1984;33:825-31.
90. De Liefde I. Van der Klift M. de Laet C. Van Daele P. Hofman A. Pols H. Bone Mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *Osteoporosis Int* 2005;16:1713-20.
91. Gerdhem P. Isaksson A. Adesson k. Obrant K. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporosis Int* 16:1506-1512.
92. Hamada Y. Kitazawa S. Kitazawa R. Fuji H. Kasuga M. Fukagawa M. Histophometric analysis of diabetic osteopenia in streptozotocin-induced diabetic mice: a possible role of oxidative stress. *Bone* 2007;40:1048-14.

- 93.** Strotmeyer E. Cauley J. Schwartz AV. Nevit M. Restick H. Zmuda J. 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.
- 94.** Majima T. Kmatsu Y. Yamada t. Koike Y. Shigemoto m. Takagi C. et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or femoral neck, in Japanese type 2 patients. *Osteoporos Inte* 2005;16:907-13.
- 95.** Kwon D. Kim J. Chung K. Lee J. Kim S. et al. Bone mineral density of the spine using energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22:157-62.
- 96.** Nicodemus K. Folsom A. type 1 and Type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabete Care* 2001;24:1192-7.
- 97.** Bridges M. Mochhal S. Barbour J. Kelly C. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. *Acta Diabetol* 2005;42:82-6.
- 98.** Goulding A. Grant AM. Williams SM. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20(12):2090–2096.
- 99.** Leslie W. Lix L. Prior H. Derksen S. Metge C. O Neil J. Biphasic fracture risk in diabetes: a population based study. *Bone* 2007;40:1495-601.
- 100.** Blakytyn R. Spraul . Jude E. Review: The diabetic bone: a cellular and molecular perspective. *Int J Low Extrem Wounds* 2011;10:16-32.

- 101.** Nicodemus K. Folsom A. type 1 and Type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabete Care* 2001;24:1192-7.
- 102.** Allet L. Armand S. Golay A. Monnin D. de Bie RA. de Bruin ED. Gait characteristics of diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(3):173–191.
- 103.** Blakytyn R. Spraul . Jude E. Review: The diabetic bone: a celular and molecular perspective. *Int J Low Extrem Wounds* 2011;10:16-32.
- 104.** Hamada Y. Fuji H. Fukagaxa M. Role of oxidative stress in diabetic bone disrder. *Bone* 2009;45:S35-8.
- 105.** Leslie W. Lix L. Prior H. Derdsen S. Metge C. o Neil J. Biphasic fracture risk in diabetes: a population based study. *Bone* 2007;40:1495-601
- 106.** Krishman V. Bryant H. MacDougal O. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006;116:1202-9.
- 107.** Allet L. Armand S. Golay A. Monnin D. de Bie RA. de Bruin ED. Gait characteristics of diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(3):173–191.
- 108.** Hamada Y. Kitazaxa S. Kitazaxa R. Fuji H. Kasuga M. Fukagaxa M. Histophometric analysis of diabetic osteopenia in streptoxotocin-induced diabetic mice: a possible role of oxidative stress. *Bone* 2007;40:1048-14
- 109.** Premaor MO. Pilbrow L. Tonkin C. Parker RA. Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):292–297.

- 110.** Van Langendonck L. Claessens AL. Lefevre J. Thomis M. et al. Association between bone mineral density (DXA), body structure, and body composition in middle-aged men. *Am J Hum Biol* 2009;14:735-742.
- 111.** Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033–46
- 112.** Shaffler A. Moller. Ladner u. Scholmerich J. Bochler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006;27:499-67
- 113.** Kawai M. Devlin MJ, Rosen CJ. Fat targets for skeletal health. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(7):365–372.
- 114.** Rosen C. Bouxsein M. Mechanism of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(!):35-43
- 115.** Melton L. Leibson C. Achenbach. Themeau T. Khosla S. Fracture risk type 2 diabetes: update of a population based study. *J Bone Miner Res* 2008;42:920-5.
- 116.** Pérez A. Tudidor D. Saigui I. Diabetes Mellitus. En: Muñoz B, Sampol G, García JD, Pérez A, Fernández G, Sarriá C, et al. *Cliniguía: actualización de diagnóstico y terapéutica.* 7ª ed. [Madrid?](España): Eviscience;2012.
- 117.** Allet L. Armand S. Golay A. Monnin D. de Bie RA. de Bruin ED. Gait characteristics of diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24(3):173–191.

- 118.** Aguirre W. Guías y Recomendaciones de Manejo y Diagnóstico Terapéutico de la Osteoporosis en el Ecuador. Consenso Ecuatoriano de Osteoporosis 2007. pag 17
- 119.** May M. Fletcher M. How do you use MyPlate when you have diabetes?. Diabetes and Mindful Eating. 2012/08/03. Experiencing Health.
- 120.** Lane J. Osteoporosis diagnostic and treatment and instructional Course Lecture. Journal of Bone and joint Surgery Am 1996;78(4).
- 121.** Castillo R. Osteoporosis en la menopausia consideraciones fisiopatológicas. Revista Endocrinológica y Nutrición 2006;14(3):156-58.
- 122.** Mosquera M. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal or osteoporosis. Rev Pan Am L Public Health 1998;3(4).
- 123.** Valdivia G. epidemiología de la osteoporosis. Boletín de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile 1999;28(1-2).
- 124.** Tobias JH. Cook DG. Cjambers TJ. A comparison of boen mineral density between Caucasian, Asian and Afro-Caribbean women. Clin Sci 1994;87:587-591.
- 125.** Mikhail MB. Vaswani AN. Aloia JF. Racial differences in femoral dimensions and their relation to hip fracture. Osteoporosis Int 1996;6:22-24
- 126.** Satandars of medical care in Diabetes 2010. Am Diap Asc 2010;33(1):S11-S61
- 127.** Herráez J. Antolí A. Plata A. Tratamiento de la diabetes, criterios de control. Objetivos terapéuticos. Medidas generales. Factores dietéticos. Medicine 2008;10(18):1184-1187.

128. Ponce L. Larenas L. Riedemann g. Alta prevalencia de osteoporosis en mujeres mapuches postmenopáusicas asintomáticas. Rev Med Chile. 2002;130(12). pag 1365-72
129. Castillo R. Osteoporosis en la menopausia consideraciones fisiopatológicas. Revista Endocrinológica y Nutrición 2006;14(3):156-58.
130. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Comportamiento de la fractura de fémur 2006. 2006
131. Chevalley T. Bonjour J. Ferrari S. Rizzoli R. High-protein intake enhances the positive impact of physical activity on BMC in prepubertal boys. J Bone Miner Res 2008;23:131-42g
132. Premaor MO. Pilbrow L. Tonkin C. Parker RA. Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2010;25(2):292–297.
133. Von Muhlen D. Safii S. Jassal SK. Svartberg J. Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. Osteoporos Int. 2007;18(10):1337–1344.
134. Janicka A. Wren TA. Sanchez MM. Dorey F. et al. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:143-147.
135. Tucker D. Morita K. Qiao N. Hannan H. Cupples L. Kierllos D. Refrescos de cola, pro no otras bebidas carbonatadas, se relacionan con baja densidad mineral ósea en mujeres ancianas: estudio de osteoporosis Framingham. Revista del climaterio 2007;10(56):50-59.

- 136.** Rizzoli r. bonjou J. Determinants of Peak Bone Mass and Mechanisms of Bone Loss. *Osteoporosis Internacional* 1999;2:S17-S23.
- 137.** Hernández A. Tratado de nutrición. *Nutrición Clínica*. 2da ed. Madrid:Panamericana;2010.
- 138.** Hérraez J. Antolí A. Romero. Tratamiento de la diabetes, criterios de control. Objerivos terapéuticos. Medidas generales. Factores dietéticos. *Medicina* 2008;10(18):1184-87.
- 139.** García A. Evaluación del papel de la esclerotina en el metabolismo ósea de pacientes con Diabetes Mellitus itpo 2.[tesis doctoral] Granada: Universidad de Granada;2012.
- 140.** Sherrington C. Whitney J. Lord S. Herbert r. Cumming R. Close J. Effective excersise for the prevention of falls: a systematic revieix and metanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:2234-43
- 141.** Clark P. Vázquez F. Vázquez J. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. *Revista de metabolismo ósea y mineral* 2010;8(5).
- 142.** De Luis Román D. aller R. Pérez J. De Luis J. Gonzáles M. Izaola O. et al. Effects of dietary intake andi life style on bone density in patient with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab* 2004;48:141-5.
- 143.** Orthoinfo [Internet]. Arizona: Board;c1995. Tabaquismo y la salud músculoesquelética. 2010 May [2012 Nov 15]. [about 2 screens] Available from: <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=A00618>

144. Gimeno MJ. Suárez MA. Osteoporosis: Actualización para el médico de Atención Primaria. Prevención, Diagnóstico y Manejo. MPA e-Journal de Med.Fam. & At. Prim 2009;3(1-3):23-33.
145. Shwartz AV. Vittinghoff E. Bauer D. Hillier T. Strotmeyer E. Ensrud K. et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA 2011;305:2184-92.
146. Robinson C. Royds M. Abraham A. McQueen M. Curtbrown C. Christie J. Refractures en patients at least forty-five years old. A prospective analysis of twenty two thousand and sixty patients. J Bone Joint Surg Am. 2002;84A:1528-33.
147. Melton 3rd LJ. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res.1995;10:175-7.
148. Tébar F. Escobar F. La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica. 1 ed. Madrid: Panamericana; 2009. pag 346-9.
149. Herrera A, Cáceres E, Caeiro JR, Canales V, Curto JM, Fernández N, et al. Recomendaciones de manejo clínico del paciente mayor de 50 años con fractura osteoporótica. REEMO. 2003;12:125-8.
150. Hippisley J. Coupland C. Predicting Risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales. Prospective derivation and validation of QFractureScores. BMJ 2009; 339:b4229.
151. Naranjo A. Ojeda S. Francisco F. Erausquin C. Rúa I. Rodríguez C. Application of guidelines for secondary prevention of fracture and the FRAX index in patients with fragility fracture. Med Clin (Barc) 2011;136:290-2.

152. Azagra R. Prieto-Alhambra D. Encabo D. Casado E. Aguyé A. Días A. Usefulness of FRAX tool for the management of osteoporosis in the Spanish female population. *Med Clin (Barc)*2011;136:613-9.
153. Bonaiuti d. Shea b. Iovine R. Negrini S. Robinson V. Kemper H, eta al. Exercise of preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD000333
154. Shwartz A. Vittingjoff E. Bauer D. Hillier T. Strotmeyer E. Ensrud K. et al. Association of BMD and FRAX score whith risk of fracture in older adult with type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305:2184-92.
155. De Luis Román D. Aller R. Pérez J. De Lus J. Gonzáles M. Izaola O. et al. Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab* 2004;48:141-5.
156. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009;24:702-9.
157. Vesterfaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 y type 2 diabetes-a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:427-44.
158. Ottenbacher K. Ostir G. Peek M. Goodwin J. Markides K. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults. *J Gerontol A Biol Sce Med Sci* 2002;57:648-53.

- 159.** Kannis J. Oden a. Johnell O. Johansson H. De Laet C. Brown J. et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033-46.
- 160.** Grados F. Fechtenbaum J. Flipon E. Kolta S. Roux C. Frardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine*. 2009;76:241-7.
- 161.** Muñoz M. Varsavsky M. García A. Escobar F. Osteoporosis secundaria: diabetes mellitus e hipertiroidismo. *Medicine* 2010;10:4156-60.
- 162.** Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005;16:581–9.
- 163.** Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994;4:368–81.
- 164.** Mansur, JL, Cianciosi, MC, Martella, A. The difference of bone mineral density between both hips influences the WHO classification. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (suppl 1): S316.
- 165.** Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010;153:99–111.
- 166.** Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, Reid DM, Blake GM, Fordham JN, et al. Peripheral dual-energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008;11: 188–206.

- 167.** Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Del Rio Barquero L, et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11:163–87.
- 168.** Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11:192–202
- 169.** Sánchez A, Libman J, Rodríguez Pecora A, Carretto H, Menichini A, Badler de Libman C. Prevalencia de fracturas apendiculares en mujeres postmenopáusicas evaluadas densitométricamente en columna y cadera. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1997; 6: 213-7.
- 170.** Sedlinsky C, Medina L, Schurman L. Discordance within bone mineral density values in lumbar spine and femoral neck: is it valid to analyse a single area in order to make therapeutic decisions? (Abstract). *Osteoporos Int* 2004; 15(S1): 526.
- 171.** Shepherd JA, Lu Y, Wilson K, Fuerst T, Genant T, Hangartner TN, et al. Cross-calibration and minimum precision standards for dual-energy x-ray absorptiometry. The 2005 ISCD official positions. *J Clin Densit* 2006; 9: 31-6.
- 172.** Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2006; 9: 4-14
- 173.** Mansur, JL. Total hip or femoral neck? Differences in WHO classification in postmenopausal women. Influence of body weight (Abstract). *J Bone Miner Res* 2001; 16 (suppl 1): S193.

174. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX–assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395–408.
175. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–65.
176. Mosquera M. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal en osteoporosis. *Rev Pan Am L Public Helath* 1998;3(4).
177. Martyn-St James M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:251–67.
178. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD000333.
179. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2234–43.
180. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Metaanalyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:552–9.

- 181.** Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1780–90.
- 182.** Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;336:262–6.
- 183.** Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691.
- 184.** Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657–66.
- 185.** Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD007146.
- 186.** Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ.* 2006;332:571–4.
- 187.** Ng A, Duque G. Osteoporosis as a lipotoxic disease. *BoneKEy-Osteovision.* 2010;7:108–23.

188. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *QJM*. 2005;98:403–13.
189. Tratamiento de la osteoporosis. *Form Med Contin Aten Prim*.2011; 18:12-23. Protocolo 4.
190. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809–22.
191. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1514–24.
192. Maricic M. The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1079–84.
193. Chesnut 3rd CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*. 2000;109: 267–76.
194. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756–65.
195. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone*. 2009;45:1059–64.

196. Diez-Perez A, Gonzalez-Macias J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int.* 2008;19:1511–6.
197. Bouzon C. Duque G. Osteoporosis senil: una actualización. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;xxx(xx):xxx–xxx
198. García de los Ríos M. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Colombia
199. Olivera P. Rodacki M. Insulinoterapia en la Diabetes Mellitus tipo 2. En: *Visión Latinoamericana. Diabetes mellitus.* 1^a ed. Río de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p 379-88
200. García M. Hernández C. Puerto E. Insulinoterapia. *Medicine* 2008, 10(18):1195.203.
201. Herráez J. Antolí AC. Plata AG. Romero. Tratamiento de la diabetes, criterios de control. Objetivos terapéuticos. Medidas generales. Factores dietéticos. *Medicine* 2008;10(18):1184-1187.
202. Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología. Diagnóstico y manejo de la Diabetes mellitus tipo 2 Recomendaciones de Consenso.
203. Mary Parks, M.D, and Curtis Rosebraugh, M.D, M.PH. Clinical Decision, Management of Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008;358(17)
204. Vive con Diabetes [Internet]. México DF: viviendo con diabetes. Diabetes en Latinoamérica; c2012 [2012 Nov 4]. Available from:

<http://www.vivecondiabetes.com/viviendo-con-diabetes/familia-del-paciente/36-diabetes-en-latinoamerica>

- 205.** Oblitas L. Psicología de la salud y calidad de vida. 2ª ed. México: Thomson; 2006.
- 206.** Cerezo S. Principales aportaciones a la medicina conductual de Joseph Dominic Matarazzo. *Journal of Behavior, Health and Social Issues* 2012;3(2):49-59.
- 207.** Gomis, Rovira, Feliu, Oyarzabal. Tratado SED de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento. Buenos Aires: Panamericana. 2007.
- 208.** Rubin J. Rubin C. Jacobs R. Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. *Gene* 2006;367:1-16.
- 209.** Cruz J. Licea m. Hernández D. Abraham E. Yanes M. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 2011;58(1):4-15.
- 210.** Manolagas S. Almeida M. Gone with the wnts: Beta-catenin, T-cell Factor, forkhead box O and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid and glucose metabolism. *Mol Endocrinol* 2007;21:2605-14.
- 211.** Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología. Diagnóstico y Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2. Recomendaciones de Consenso.
- 212.** Tolosa M. Chuguransky S. Schurman L. Sedlinsky C. Cortizo A. McCarthy A. Molinuevo M. La diabetes altera el potencial osteogénico de células progenitoras de médula ósea. Efectos del tratamiento con metformina. *Rev Arg Endocrin y Met* 2012;49(2):70-76

- 213.** Lipscombe L. Jamal S. Booth G. et al. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population study. *Diabetes Care* 2007;30:835-41.
- 214.** Luján AL. Collazo c. Palasti S. García Silvia. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Arch Med Interna* 2010,XXXII(Supl 1):S12- S21.
- 215.** Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21 Suppl 2:S407–13.
- 216.** Pogoda P. Primer M. Rueguer J. Amling M. Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenancean repair. *Osteoporosis Inte* 2005;16(2):18-24.
- 217.** Hasjidakis D. Androulakis I. Bone remodeling. *Ann Ny Acad Sci* 2006;1092:385.96
- 218.** Cosman F. Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Curr Osteoporosis Rep* 2004;5:5-11
- 219.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Calcitonina. 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/Calcitonina>
- 220.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Calcitriol. 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/Calcitriol>

- 221.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Factor de crecimiento insulínico tipo 1. 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: [http://es.wikipedia.org/wiki/Factor de crecimiento insulínico tipo 1](http://es.wikipedia.org/wiki/Factor_de_crecimiento_insulínico_tipo_1)
- 222.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Interleucina. 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/Intecleucina>
- 223.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Receptor activador del factor nuclear kappa B 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: [http://es.wikipedia.org/wiki/Receptor activador del factor nuclar kappa B](http://es.wikipedia.org/wiki/Receptor_activador_del_factor_nuclar_kappa_B)
- 224.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Factor de necrosis tumoral 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: [http://es.wikipedia.org/wiki/Factor de necrosis tumoral](http://es.wikipedia.org/wiki/Factor_de_necrosis_tumoral)
- 225.** Arai F. Suda T. Regulation of hematopoietic stem cells in the osteoblastic nice. *Adv Exp Med Biol* 2007;602:61-7.
- 226.** Wittrant Y. Gorin Y. Woodruff K. Horn D. Abboud H. Mohan S. et al. High glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogénesis. *Bone* 2008;42:1122-30.
- 227.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Factor de transcripción Runx 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: [http://es.wikipedia.org/wiki/Factor de transcripción Runx](http://es.wikipedia.org/wiki/Factor_de_transcripción_Runx)
- 228.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Factor de crecimiento transformante 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens].

Available from: [http://es.wikipedia.org/wiki/Factor de crecimiento transformante](http://es.wikipedia.org/wiki/Factor_de_crecimiento_transformante)

- 229.** Robinson C. Royds M. Abraham A. McQueen M. CurtbrownC. Christie J. Refractures en patients at least foty five years old. A prospective Analysis of twenty two thousand and sixty patients. J Bone Joint Surg Am. 2002. 8A4:1528-33.
- 230.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Sistema OPG/RANKL 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: [http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema OPG/RANKL](http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_OPG/RANKL)
- 231.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Osteoprotegerina 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/Osteoprotegerina>
- 232.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Osteocito 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/Osteocito>
- 233.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Glicación 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/Glicación>
- 234.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Glicosilación 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/Glicosilación>

- 235.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. AGES 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/AGES>
- 236.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Osteocito 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/osteocito>
- 237.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. IGFBP-2 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: <http://es.wikipedia.org/wiki/IGFBP-2>
- 238.** Diez A. Gonzales J. inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporosis Int* 2008;19:1511-6
- 239.** Wikipedia [Internet]. Inglaterra: Wikimedia Foundation, Inc.; c2012. Factores de riesgo 2012 Oct 30 [2012 Ene 10]; [about 1 screens]. Available from: [http://es.wikipedia.org/wiki/Factores de riesgo](http://es.wikipedia.org/wiki/Factores_de_riesgo)
- 240.** Kanis J. Johnell O. Oden A. Johansson H. McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008;19(4):385-97
- 241.** Rakel A. Sheenly O. Rahme E. Lelorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:193-205.
- 242.** Tratamiento de osteoporosis. *Form Med contin Aten Prim* 2011;18:12-23.

- 243.** Kanis JA. Johnell O. Oden A. Johansson H. McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385–397.
- 244.** Aguirre W. Guías y Recomendaciones de Manejo y Diagnóstico Terapéutico de la Osteoporosis en el Ecuador. Consenso Ecuatoriano de Osteoporosis 2007. pag 32-33
- 245.** Pérez L. Ruíz A. García A. Roig D. Guañabens N. Peris P. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de Osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011;7(6):357-379.
- 246.** Bastante T. Borja M. Suárez A. Iborra C. Gonzáles JJ. Bordes S. et al. *AMIR Medicina Madrid: Marbán libros; 2012. p 1161-1162*

ANEXO 1

Prevalencia de DM2 en algunos estudios con base poblacional de Latinoamérica, utilizando criterios de la OMS de 1985

País	Rango edad (años)	% prevalencia cruda (IC95%)	% prevalencia ajustada por edad para 30-64 años (IC95%)	
			Hombres	Mujeres
Argentina (Córdoba) ¹	30-70	8.2 (2.7-5.5)		
Bolivia (Santa Cruz) ¹	≥ 30	10.7 (8.4-13)		
Bolivia (La Paz) ¹	≥ 30	5.7 (3.9-7.6)		
Bolivia (El Alto) ⁵	30	2.7 (1.4-4)		
Brasil (Sao Paulo) ¹	30-69	7.3 (6.1-8.4)	7 (5.2-8.9)	8.9 (7.1-10.7)
Chile (Mapuches) ⁴	≥ 20	4.1 (2.2-6.9)		
Chile (Aymaras) ⁴	≥ 20	1.5 (0.3-4.5)		
Colombia (Bogotá) ¹	≥ 30	7.5 (5.1-9.8)	7.3 (3.7-10.9)	8.7 (5.2-12.3)
Colombia (Choachí) ³	≥ 30	1.4 (0-2.8)		
México (C. de M.) ¹	35-64	12.7 (10.1-15.3)		
México (SL Potosí) ¹	≥ 15	10.1 (8.3-11.8)		
Paraguay (Asunción) ¹	20-74	8.9 (7.5-10.3)		
Perú (Lima) ¹	≥ 18	7.6 (3.5-11.7)		
Perú (Tarapoto) ²	≥ 18	4.4 (0.2-8.6)		
Perú (Huaraz) ⁵	≥ 18	1.3 (0-3.8)		

¹Urbana ²Suburbana ³Rural ⁴Indígena ⁵>3.000 m SNM

FUENTE: García de los Ríos M. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Colombia. PAG 6

ANEXO 2

MINISTERIO DE SALUD-NORMATIZACIÓN

Judy Irigoyen V. MD, MSc, Nutrición, MPH/Líder Nacional Adulto-ECNT
Gebreile Aguinaga MD/Apoyo Técnico Adulto-ECNT

COOPERACIÓN TÉCNICA OPS/OMS

Dra. Celia Riera/Representante OPS/OMS Ecuador
Dr. Marco Pinel/Consultor OPS/OMS

AUTORES

Cifuentes A. Byron Alberto- ENDOCRINOLOGO. PRESIDENTE FEDIABETES
López Patricia. MEDICA INTERNISTA. TRATANTE CS. No. 1- DPSP
Marín J. José Tarquino-. MEDICO INTERNISTA. TRATANTE HOSPITAL HOMERO CASTANIER AZOGUES
Mora B. Edgar Vicente-.MEDICO INTERNISTA. COORD. ASO. DIABETICOS DE PASTAZA. JEFE SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL PROVINCIAL PUYO
Rovayo P. Rodrigo. ENDOCRINOLOGO. PRESIDENTE DE SEE NUCLEO QUITO. TRATANTE HOSPITAL MILITAR
Varela V. Alfredo Nicolás- DIABETOLOGO. SECRETARIO FEDIABETES- TRATANTE DISPENSARIO IESS
Irigoyen V. Judy MD, MSc, Nutrición, MPH/Líder Nacional Adulto-ECNT
Aguinaga Gebreile MD/Apoyo Técnico Adulto-ECNT

DIABETES MELLITUS

El objetivo del presente documento es proporcionar un protocolo de fácil manejo por niveles de atención para los equipos de salud, basado en evidencia científica, que les permita tomar decisiones adecuadas en circunstancias clínicas específicas con respecto a la clasificación, diagnóstico, tratamiento, prevención y normas de seguimiento de Diabetes mellitus.

CODIGO	CODIFICACION CIE 10
E10	Diabetes mellitus insulino dependiente
E11	Diabetes mellitus no insulino dependiente
W 85	Diabetes Gestacional (CIAP 2)

DEFINICIONES

DIABETES MELLITUS	El término diabetes mellitus (DM) describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina (1-2-3-4)
CLASIFICACION	En la actualidad la clasificación de la diabetes mellitus que se utiliza en todo el mundo es la propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que se basa en una clasificación desde el punto de vista etiológico (1997), que luego fue aceptada dos años más tarde por la OMS con algunas modificaciones y recomendó su aplicación (1-2-3-4-5-6-7-8-9-10)
Diabetes Mellitus tipo 1	La diabetes tipo 1 (DM1) se presenta en alrededor de un 5-10% de todos los diabéticos. Caracterizada por una destrucción de las células beta pancreáticas, deficiencia absoluta de insulina, tendencia a la Cetoacidosis y necesidad de tratamiento con insulina para vivir. Se distinguen dos subgrupos: A. Diabetes mediada por procesos autoinmunes: con marcadores positivos en un 85-95% de los casos, anticuerpos antiisletos (ICA), anti descarboxilasa del ácido glutámico (<i>anti GAD</i>), anti insulina (IAA) y anti tirosina fosfatasa (IA2). B. Idiopática: Con igual comportamiento metabólico, pero sin asociación con marcadores de autoinmunidad ni de HLA.
Diabetes Mellitus tipo 2	Se la define como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia causada por defectos en la secreción y/o acción de insulina, denominada ésta última resistencia insulínica (RI) la que está determinada genéticamente y favorecida por condiciones ambientales. La RI es de crucial importancia en el desarrollo de la DM2, la que junto a la hiposecreción relativa de insulina al estímulo de glucosa, hacen que la enfermedad se manifieste clínicamente. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diversos órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.
DIABETES GESTACIONAL	Cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se inicia o es reconocida por primera vez durante el embarazo. Puede persistir o no después del embarazo. (10)

ANEXO 3

HERRAMIENTO DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE FRACTURA FRAX PARA ECUADOR

FRAX[®] WHO Fracture Risk Assessment Tool

Home Calculation Tool Paper Charts FAQ References English

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: Ecuador Name/ID: Fernandal About the risk factors (i)

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: 59 Y: M: D:
Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg) 62

4. Height (cm) 145

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
T-Score: -2.0
Clear Calculate

BMI 29.5
The ten year probability of fracture (%)
with BMD

Major osteoporotic	1.0
Hip fracture	0.2

Weight Conversion
Pounds → kg
Convert

Height Conversion
Inches → cm
Convert

00001323
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

*PASOS PARA INGRESAR: 1) <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> 2) Calculation Tool 3) Latin America 4) Ecuador