



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO

REVISIÓN SISTEMÁTICA

TEMA

**Relación entre Medicamentos Antidiabéticos y Susceptibilidad a
Fracturas en Pacientes Diabéticos**

AUTOR

Paladines Mero Carlos Xavier

TUTOR

Dr. Oswaldo Campuzano Rivera

MANTA - MANABÍ - ECUADOR

2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO:	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	CERTIFICADO DE TUTOR(A).	
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

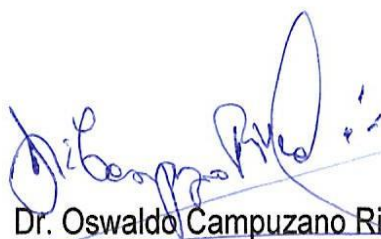
Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante Paladines Mero Carlos Xavier, legalmente matriculado en la carrera de medicina período académico 2023(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "Relación entre medicamentos antidiabéticos y susceptibilidad a fracturas en pacientes diabéticos".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 6 de enero de 2024.

Lo certifico,


 Dr. Oswaldo Campuzano Rivera
 Docente Tutor(a)
 Área: Docencia

Página II



TESIS FINAL CARLOS PALADINES

6%
Textos
sospechosos



6% Similitudes
0% similitudes entre comillas
3% entre las fuentes mencionadas
0% Textos potencialmente generados por la IA

Nombre del documento: TESIS FINAL.docx
ID del documento: 741331d3ed58b1fc6ae529d98dd92ecd1c9fd3e9
Tamaño del documento original: 1,18 MB

Depositante: Oswaldo Campuzano
Fecha de depósito: 29/5/2025
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 29/5/2025

Número de palabras: 8580
Número de caracteres: 56.622

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes
1	diabetespractica.com https://diabetespractica.com/files/docs/publicaciones/144645407003_Revision.pdf 4 fuentes similares	
2	www.elsevier.es Diabetes Mellitus y pérdida de masa ósea REEMO https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-diabetes-mellitus-perdida-masa-osea-13100146 5 fuentes similares	
3	scielo.isciii.es Entorno inflamatorio diferencial en pacientes con osteoporosis y diabetes mellitus tipo 2 https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2022000100004 4 fuentes similares	
4	bmcmusculoskeletaldisord.biomedcentral.com The use of metformin, sulfonylurea compounds and insulin and the risk of hip fractures in diabetic p... https://bmcmusculoskeletaldisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-023-06493-9 2 fuentes similares	
5	www.educacion.gob.es https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=vcM5zv5cPXE= 2 fuentes similares	

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes
1	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov The use of metformin, sulfonylurea compounds and insulin and the risk of hip fractures in diabetic patients: a systematic r... https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37161384/	
2	www.elsevier.es Recomendaciones sobre el efecto de los fármacos antidiabéticos en el hueso Endocrinología, Diabetes y Nutrición https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-recomendaciones-sobre-el-efecto-farmacos-S2530016416300064	
3	hdl.handle.net Diabetes mellitus tipo 2 asociado a osteoporosis en pacientes post menopausicas del Hospital Nacional Hipólito Unanue en el period... https://hdl.handle.net/20.500.14138/5231	
4	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Insulin use and Excess Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes: A Propensity-Matched cohort analysis - PubMed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630427/	
5	132.248.9.195 Asociación de las concentraciones de vitamina D con densidad mineral ósea en pacientes con diabetes autoimmune latente del adulto (... http://132.248.9.195/ptd2021/abril/0810897/Index.html	

Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas)

Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

1	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328218301509
2	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822722008075
3	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822717314730
4	https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2019.1618266
5	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822719315645



Declaración de Autoría

El presente trabajo de titulación es absolutamente original y personal que ha sido desarrollado en base a la investigación de diferentes artículos, citando a cada uno de los autores de los mismos, respetando los derechos de autor, declaro que la veracidad y contenido de este trabajo de titulación es de mi responsabilidad

Manta, 6 de enero de 2024

Carlos Xavier Paladines Mero

C.I. 1351529704



Dedicatoria

Dedico este trabajo de titulación, primeramente, a mi familia que en todo este proceso de estudio me apoyaron como nunca y siempre estuvieron ahí para que siempre pudiera salir adelante en segundo a mi tutor que, con su experticia, sirvió de guía para que este trabajo de investigación se realizara de la mejor manera

Este logro no solo es mío, sino también de mis padres, mis hermanos, espero que se sientan orgullosos de la persona a lo largo de mi formación profesional para ser medico



Resumen

Introducción La diabetes mellitus describe un desorden metabólico multifactorial caracterizado por una hiperglucemia crónica consecuencia de defectos en la secreción y/o en las acciones de la insulina. (Lozano, Fernández de Castro, Esbrit, & Álvarez-Arroyo, 2007). Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una mayor densidad mineral ósea y, sin embargo, tienen un riesgo muy alto de sufrir fracturas osteoporóticas debido a un conjunto de factores de riesgo como el estado posmenopáusico, el tabaquismo, edad avanzada, baja actividad física (Gamble, y otros, 2018). Dada la afectación a nivel ósea en los pacientes diabéticos es de importancia investigar si esos medicamentos hipoglicemiantes que son recetados en estos pacientes no supondrían un riesgo aun mayor de presentar fracturas de las que ya tienen por presentar diabetes mellitus

Objetivo: Establecer qué relación hay entre los diferentes medicamentos hipoglicemiantes y su susceptibilidad a generar fracturas

Método: Se realizó la búsqueda por medio de internet en base de datos de prestigio como: Science Direct, Google Académico, Pubmed, National library of medicine de la National Center of Biotechnology Information, se realizó utilizando palabras clave tanto en español como en inglés como: “antidiabéticos y riesgo de fracturas”, “Sulfonilureas riesgo de fracturas” “Efectos antidiabéticos sobre el metabolismo óseo”. Todos estos artículos se evaluó el riesgo de sesgo utilizando herramientas como Caspe y RoB 2

Resultados Se analizaron 10 ensayos clínicos donde demostró que tanto la insulina como las glitazonas ejercen un efecto negativo en los pacientes



diabéticos haciéndolos más susceptibles a presentar fracturas. **Conclusiones:**

De todos los medicamentos antidiabéticos analizados en los diferentes artículos podemos decir que el uso de las glitazonas y de la insulina aumentan la susceptibilidad a fracturas en los pacientes diabéticos que son recetados con esta medicación. Mientras que el uso de las sulfonilureas, inhibidores de SGLT2, DPP4, agonistas de GLP-1, Biguanidas, son medicamentos hipoglicemiantes que tienen un riesgo menor de fracturas

Palabras Clave: Fracturas, Metabolismo Óseo, Riesgo, Diabetes Mellitus



Abstract

Introduction Diabetes mellitus describes a multifactorial metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion and/or action. (Lozano, Fernández de Castro, Esbrit, & Álvarez-Arroyo, 2007). Patients with type 2 diabetes have higher bone mineral density; however, they also have a very high risk of osteoporotic fractures due to a combination of risk factors such as postmenopausal status, smoking, advanced age, and low physical activity (Gamble, y otros, 2018). Given the impact of diabetes on bone health, it is important to investigate whether the hypoglycemic medications prescribed to these patients may pose an even greater risk of fractures than the risk already associated with diabetes mellitus itself. **Objective:** To determine the relationship between different hypoglycemic medications and their susceptibility to increasing fracture risk. **Methodology:** A literature search was conducted using prestigious online databases such as Science Direct, Google Scholar, PubMed, and the National Library of Medicine of the National Center for Biotechnology Information. The search was performed using keywords in both Spanish and English, such as “antidiabetics and fracture risk,” “sulfonylureas fracture risk,” and “effects of antidiabetics on bone metabolism.” All these articles were assessed for risk of bias using tools such as CASPe and RoB 2. **Results:** Ten clinical trials were analyzed, which demonstrated that both insulin and thiazolidinediones have a negative effect on diabetic patients, making them more susceptible to fractures. **Conclusions:** Among all the antidiabetic medications



analyzed in the different articles, we can conclude that the use of thiazolidinediones and insulin increases the susceptibility to fractures in diabetic patients who are prescribed these medications. While the use of sulfonylureas, SGLT2 inhibitors, DPP4, GLP-1 agonists, Biguanides, are hypoglycemic drugs that have a lower risk of fractures

Keywords: Fractures, Bone Metabolism, Risk, Diabetes Mellitus



Tabla de Contenido

Certificado del Tutor	II
Certificado de Antiplagio Compilatio	III
Declaración de Autoría	IV
Dedicatoria.....	V
Resumen	VI
Abstract.....	VIII
Tabla de Contenido	X
Titulo	XIII
Pregunta de Investigación	1
Capítulo 1: Introducción	1
1.1 Planteamiento del Problema	1
1.2 Justificación	2
1.3 Objetivos de la Investigación.....	3
1.3.1 Objetivo General.....	3
1.3.2 Objetivos Específicos	3
Capítulo 2: Fundamentación Teórica.....	4
2.1 Diabetes Mellitus	4



2.2 Diabetes Mellitus y Osteoporosis	5
2.3 La Densidad Mineral Ósea en los Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2	6
2.4 Fisiopatología de la Fractura Osteoporótica en el Paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	7
2.5 Factores de Riesgo de Fracturas en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2.....	9
Capítulo 3: Metodología.....	11
3.1 Tipo y Diseño del Estudio.....	11
3.2 Criterios de Elegibilidad.....	11
3.2.1 Criterios de Inclusión	11
3.2.2 Criterios de Exclusión.....	12
3.3 Fuentes de Información.....	12
3.4 Estrategias de Búsqueda de la Literatura	12
3.5 Proceso de Selección y Recuperación de los Estudios que Cumplen los Criterios	13
3.6 Valoración Crítica de la Calidad Científica.....	14
3.7 Plan de Análisis de los Resultados	14
Capítulo 4 Descripción de Resultados.....	15
4.1. Resultados de Estudios Individuales.....	15



4.2 Reportar Sesgos.....	26
4.3. Descripción de los Resultados Según los Objetivos.....	27
4.3.1 Resultados del Objetivo Específico 1: Determinar que medicamentos hipoglicemiantes se asocian con un riesgo menor de fracturas	27
4.3.2 Resultados del Objetivo Específico 2 Describir que medicamentos hipoglicemiantes presentan un mayor riesgo de fracturas	29
4.3.3 Resultados del Objetivo Específico 3 Determinar si las biguanidas como medicamento de primera elección supone un riesgo menor de fracturas si se administra de forma combinada con otro antidiabético.....	31
4.3.4 Resultado Global del Proyecto Según el Objetivo General: Establecer qué relación hay entre los diferentes medicamentos hipoglicemiantes y susceptibilidad a generar fracturas en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2	33
Capítulo 5: Discusión de los Resultados	35
Capítulo 6: Conclusiones y Recomendaciones	37
6.1. Conclusiones	37
6.2. Recomendaciones.....	38
Referencias	39



Titulo

Relación entre Medicamentos Antidiabéticos y Susceptibilidad a Fracturas en
Pacientes Diabéticos



Pregunta de Investigación

En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 ¿Qué clase de medicamentos antidiabéticos en comparación con otras clases de antidiabéticos, se asocia con un menor riesgo de fracturas?

Capítulo 1: Introducción

1.1 Planteamiento del Problema

Recientemente, con el envejecimiento de la población, la creciente incidencia de fracturas de cadera se ha convertido en un importante problema de salud. Se estima que, a mediados de este siglo, más de 6 millones de personas sufrirán fracturas de cadera cada año, entre ellas predominantemente personas de edad avanzada. (Bahardoust, y otros, 2023)

La DM2 afecta a la homeostasis ósea, y se asocia con un mayor riesgo de fracturas, a pesar de que los pacientes exhiben una mayor densidad mineral ósea (DMO). En la DM2, es frecuente que los pacientes tengan un estilo de vida inadecuado, con una ingesta calórica excesiva y falta de ejercicio físico, lo que promueve la adiposidad central y la obesidad. (Muñoz-Torres, y otros, 2022)

Por otra parte, los pacientes con DM2 tienen un envejecimiento acelerado, proceso que conduce a un mayor riesgo de desarrollar fragilidad ósea de forma prematura, especialmente en los pacientes con glicemia poco controlada. Las



citocinas inflamatorias también aumentan su producción durante el envejecimiento, siendo cruciales para la homeostasis esquelética. (Muñoz-Torres, y otros, 2022)

En los últimos años, casi se ha aceptado que la diabetes tiene efectos importantes sobre el metabolismo óseo y fractura, lo que generalmente se conoce como las complicaciones desatendidas de la diabetes. Con el tiempo se han utilizado diversos fármacos orales e inyectables para tratar la diabetes tipo 2, considerando que el riesgo de fractura es mayor en personas diabéticas. (Bahardoust, y otros, 2023)

1.2 Justificación

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una mayor densidad mineral ósea y, sin embargo, tienen un riesgo muy alto de sufrir fracturas osteoporóticas debido a un conjunto de factores de riesgo como el estado posmenopáusico, el tabaquismo, edad avanzada, baja actividad física, aumento de caídas relacionadas con la discapacidad visual y neuropatía todo esto por microangiopatía diabética con aumento de la fragilidad capilar. (Gamble, y otros, 2018)

Los estudios han demostrado consistentemente que tener diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de fracturas por fragilidad o fracturas osteoporóticas mayores, términos que en conjunto se refieren a fracturas por traumatismo leve de la



cadera, la columna, el radio distal y el húmero proximal. Se estima que el riesgo aumenta entre un 20% y un 30% para fracturas osteoporóticas mayores juntos, con un aumento de hasta un 70% a un 80% específicamente para las fracturas de cadera (Gamble, y otros, 2018)

Además de los efectos de la enfermedad en sí, la diabetes, como enfermedad crónica, requiere un tratamiento a largo plazo para controlar la glucosa en sangre. (Zhang, y otros, 2020)

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1 Objetivo General

- Establecer qué relación hay entre los diferentes medicamentos hipoglicemiantes y susceptibilidad a generar fracturas en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

1.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar que medicamentos hipoglicemiantes se asocian con un riesgo menor de fracturas
- Describir que medicamentos hipoglicemiantes presentan un mayor riesgo de fracturas



- Determinar si las biguanidas como medicamento de primera elección suponen un riesgo menor de fracturas si se administra de forma combinada con otro antidiabético

Capítulo 2: Fundamentación Teórica

2.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus, cuarta causa de muerte en los países desarrollados, constituye una amenaza creciente para la salud mundial. En 2003, la Federación Internacional de Diabetes calculó que 194 millones de personas eran diabéticas en la población mundial. Se calcula que para el año 2025 esta cifra aumentará hasta alcanzar los 333 millones (el 6% de la población mundial vivirá con diabetes). (Lozano, Fernández de Castro, Esbrit, & Álvarez-Arroyo, 2007)

La diabetes mellitus describe un desorden metabólico multifactorial caracterizado por una hiperglucemia crónica consecuencia de defectos en la secreción y/o en las acciones de la insulina. Puesto que la deficiente acción de la insulina se asocia a alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en los tejidos en los que actúa, los efectos a largo plazo de la diabetes mellitus incluyen disfunciones de varios órganos: retinopatía (32-42% de los pacientes con diabetes tipos 1 y 2, respectivamente); nefropatía (12-14% en diabéticos tipos 1 y 2), que puede conducir al fallo renal; neuropatía (13-24% de



los diabéticos tipos 1 y 2); y alteraciones cardiovasculares. (Lozano, Fernández de Castro, Esbrit, & Álvarez-Arroyo, 2007)

La diabetes tipo 2 se atribuye a defectos en la secreción de insulina y a la resistencia a esta hormona. La insulino-resistencia es una condición necesaria pero no suficiente para desarrollar este tipo de diabetes, ya que se precisan otros factores (ambientales y genéticos) que amplifiquen o modulen su aparición. Así, la obesidad, el envejecimiento y otros factores relacionados con el estilo de vida y la alimentación están íntimamente relacionados con la diabetes tipo 2. (Lozano, Fernández de Castro, Esbrit, & Álvarez-Arroyo, 2007)

2.2 Diabetes Mellitus y Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una densidad de masa ósea (DMO) baja y por un deterioro estructural del tejido óseo; factores ambos que provocan un incremento en la fragilidad del hueso y su mayor susceptibilidad a las fracturas, especialmente en la cadera y en la columna vertebral. (Lozano, Fernández de Castro, Esbrit, & Álvarez-Arroyo, 2007)

En la osteoporosis existe una alteración del remodelado óseo debida a dos causas fundamentales, que normalmente aparecen asociadas: (Lozano, Fernández de Castro, Esbrit, & Álvarez-Arroyo, 2007)

- un aumento de las unidades de remodelado óseo,
- un predominio de la resorción sobre la formación ósea (Lozano, Fernández de Castro, Esbrit, & Álvarez-Arroyo, 2007)



La osteoporosis es una patología multifactorial cuyo origen se asocia a la edad y a la menopausia (osteoporosis primaria), al tratamiento prolongado con ciertos fármacos (por ejemplo, glucocorticoides) o a otros factores de riesgo, entre los que se encuentran algunos síndromes endocrinos. (Lozano, Fernández de Castro, Esbrit, & Álvarez-Arroyo, 2007)

2.3 La Densidad Mineral Ósea en los Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Contrariamente a lo esperado, los pacientes con DM2, a pesar de presentar un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, tienen unos niveles de masa ósea igual o superior en comparación con los sujetos controles.

Un reciente metaanálisis, que incluyó 15 estudios observacionales, concluye que los niveles de densidad mineral ósea (DMO) a la altura de la columna lumbar, el cuello del fémur y el fémur total se encuentran aumentados en los pacientes con DM2 en comparación con los controles. Señala que existe una elevada heterogeneidad entre los diferentes estudios analizados y, después de aplicar metarregresión, concluye que una edad joven, el sexo masculino, un índice de masa corporal (IMC) alto y unos niveles altos de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se asocian con mayores niveles de DMO en pacientes con DM2. (Martínez-Laguna, 2015)

Se ha postulado que el aumento de la DMO puede estar relacionado con un elevado IMC, hecho muy frecuente en los pacientes diabéticos. La pérdida de



peso en estos pacientes se ha descrito asociada a una pérdida de la DMO femoral. (Martínez-Laguna, 2015)

También se ha establecido una correlación positiva entre DMO y niveles de HbA lo que indica que los niveles altos de DMO pueden ser una complicación del mal control metabólico. (Martínez-Laguna, 2015)

2.4 Fisiopatología de la Fractura Osteoporótica en el Paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2

Diferentes trabajos han descrito un remodelado óseo frenado en los pacientes con DM2 en comparación con los no diabéticos. Un reciente metanálisis observa unos niveles inferiores en los niveles de osteocalcina y del telopéptido carboxiterminal, pero no en el resto de marcadores. La influencia del control metabólico en el remodelado óseo no se conoce bien, puesto que el efecto de la hiperglucemia en diferentes estudios se asocia a un aumento o descenso del remodelado. (Martínez-Laguna, 2015).

Dos recientes trabajos detectan diferencias entre pacientes con DM2 con y sin fracturas, y aprecian en los pacientes diabéticos con fracturas unos niveles inferiores de DMO volumétrica medida por tomografía axial computarizada periférica y un aumento de la porosidad cortical. (Martínez-Laguna, 2015)

La microindentación, técnica mínimamente invasiva, permite estudiar la calidad ósea in vivo. En un estudio que compara sujetos con DM2 con sujetos sanos, se halló en los primeros una menor resistencia ósea, indicador de una



peor «calidad» ósea. Como posibles causantes de estas alteraciones se han descrito diferentes agentes implicados. Uno de ellos es la esclerostina, un potente inhibidor de la formación ósea, mediante la inhibición de la vía Wnt- β -catenina. Los niveles de esclerostina se encuentran aumentados en los pacientes con DM2 y se correlacionan positivamente con la duración de la DM2, la HbA1c y la DMO. Además, los niveles elevados de esclerostina se han asociado con la presencia de fracturas vertebrales en pacientes diabéticos. (Martínez-Laguna, 2015)

Otro de estos agentes es la adiponectina, secretada por el tejido graso; sus niveles disminuyen con el aumento de peso. La adiponectina estimula la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Los niveles de adiponectina en pacientes con DM2 se correlacionan de forma inversa con la masa ósea y se asocian con un aumento del riesgo de fracturas vertebrales en hombres con DM2

Es conocido que los niveles elevados de glucosa plasmática provocan hipercalciuria, y esto podría tener un efecto sobre la mineralización ósea. Algunos trabajos²⁷ apuntan a que los pacientes con DM2 presentan unos niveles inferiores de parathormona, hecho que podría explicar el aumento de la pérdida urinaria de calcio. (Martínez-Laguna, 2015)

Además, un estado de hiperglucemia crónica, junto con el estrés oxidativo, puede provocar una acumulación de productos de glucosilación avanzada (AGE) en el hueso, lo que causaría una alteración de la calidad ósea



(por interferir en la diferenciación de los osteoblastos y disminuir los niveles circulantes de las células precursoras osteogénicas) y favorecería la aparición de fracturas. Los AGE se han descrito en diferentes mecanismos implicados en la fragilidad ósea. (Martínez-Laguna, 2015)

2.5 Factores de Riesgo de Fracturas en Pacientes con Diabetes Mellitus

Tipo 2

Independiente de los factores de riesgo clásico de fracturas como el antecedente personal y familiar de fractura, el tabaquismo y el uso de corticoides, entre otros, se ha descrito una serie de factores de riesgo muy estrechamente asociados a la DM2 que pueden aumentar el riesgo de fractura en estos pacientes. (Martínez-Laguna, 2015)

Se ha reseñado un aumento del riesgo de **caídas** en los pacientes diabéticos, en particular en las mujeres con DM2 en comparación con las no diabéticas. De hecho, en los adultos mayores, la DM2 se ha considerado un factor de riesgo para las caídas, incluso después de controlar por la falta de equilibrio. (Martínez-Laguna, 2015)

Las **hipoglucemias**, una complicación frecuente en los pacientes tratados con determinados fármacos, también se han asociado con un aumento del riesgo de caídas



La **pérdida de visión**, provocada por la presencia de cataratas o lesiones de retinopatía diabética, se asocia también a un aumento de fractura. (Martínez-Laguna, 2015)

La **nefropatía diabética** también se ha descrito como un factor de riesgo asociado a fracturas. Un reciente trabajo mostró que los niveles de creatinina sérica y de albúmina en orina de 24 horas en los pacientes con DM2 se asociaban de forma inversa con los niveles de DMO en la columna lumbar y el fémur. (Martínez-Laguna, 2015)

La **polineuropatía diabética** puede provocar dolor, problemas de equilibrio y alteraciones en la longitud y velocidad del paso, con lo que aumenta el riesgo de caídas. Un estudio ha descrito un incremento del remodelado óseo en varones con neuropatía diabética, lo que eleva la susceptibilidad a desarrollar osteoporosis. (Martínez-Laguna, 2015)

La **obesidad** es una comorbilidad altamente asociada a la DM2. Si bien siempre se había considerado el bajo peso ($IMC \leq 19 \text{ kg/m}^2$) un factor de riesgo de fracturas clásico, recientes estudios apuntan hacia una asociación entre obesidad y algunas fracturas osteoporóticas, tanto en hombres⁴⁰ como en mujeres. Esta asociación es dependiente del lugar: se evidencia un mayor riesgo de fractura de húmero o costal múltiple. Un reciente trabajo observa un mayor riesgo de fractura de fémur en pacientes con DM2 con obesidad de grado II. (Martínez-Laguna, 2015)



El **mal control metabólico** medido por la HbA1c es también un conocido factor de riesgo. En el estudio de Rotterdam se vio que un valor basal de HbA1c $\geq 7,5$ % se asociaba con un aumento del riesgo de fractura, pero no si la HbA1c $< 7,5$ %. En otro trabajo se ha observado un mayor riesgo de fractura de cadera si la HbA1c > 9 %. (Martínez-Laguna, 2015)

Capítulo 3: Metodología

3.1 Tipo y Diseño del Estudio

Se realizará una revisión sistemática en base a fuentes bibliográficas de carácter científica descriptiva retrospectivo.

3.2 Criterios de Elegibilidad.

3.2.1 Criterios de Inclusión

- Artículos de publicados entre el 2010 y 2023 tanto en inglés como en español
- Estudio de cohorte, casos y control,
- Artículos que tengan en su título palabras referente a la investigación como, por ejemplo: Nombre del medicamento antidiabético y el riesgo del mismo a presentar fracturas, Medicamentos antidiabéticos y el metabolismo óseo,
- Artículos indexados en bases de datos confiables y de libre acceso



3.2.2 Criterios de Exclusión

- Artículos que no hablan de nada referente al tema de investigación
- Artículos publicados antes del 2010
- Documentos no disponibles en español o inglés
- Meta-análisis
- Comunicaciones cortas
- Resúmenes de conferencias

3.3 Fuentes de Información

Se realizó la búsqueda por medio de internet en base de datos de prestigio como: Science Direct, Scielo, Google Académico, Pubmed

3.4 Estrategias de Búsqueda de la Literatura

Se realizó la búsqueda por medio de internet en base de datos de prestigio como: Science Direct, Google Académico, Pubmed, se realizó utilizando palabras clave tanto en español como en inglés como: “antidiabéticos y riesgo de fracturas”, “Sulfonilureas riesgo de fracturas” “Efectos antidiabéticos sobre el metabolismo óseo”.

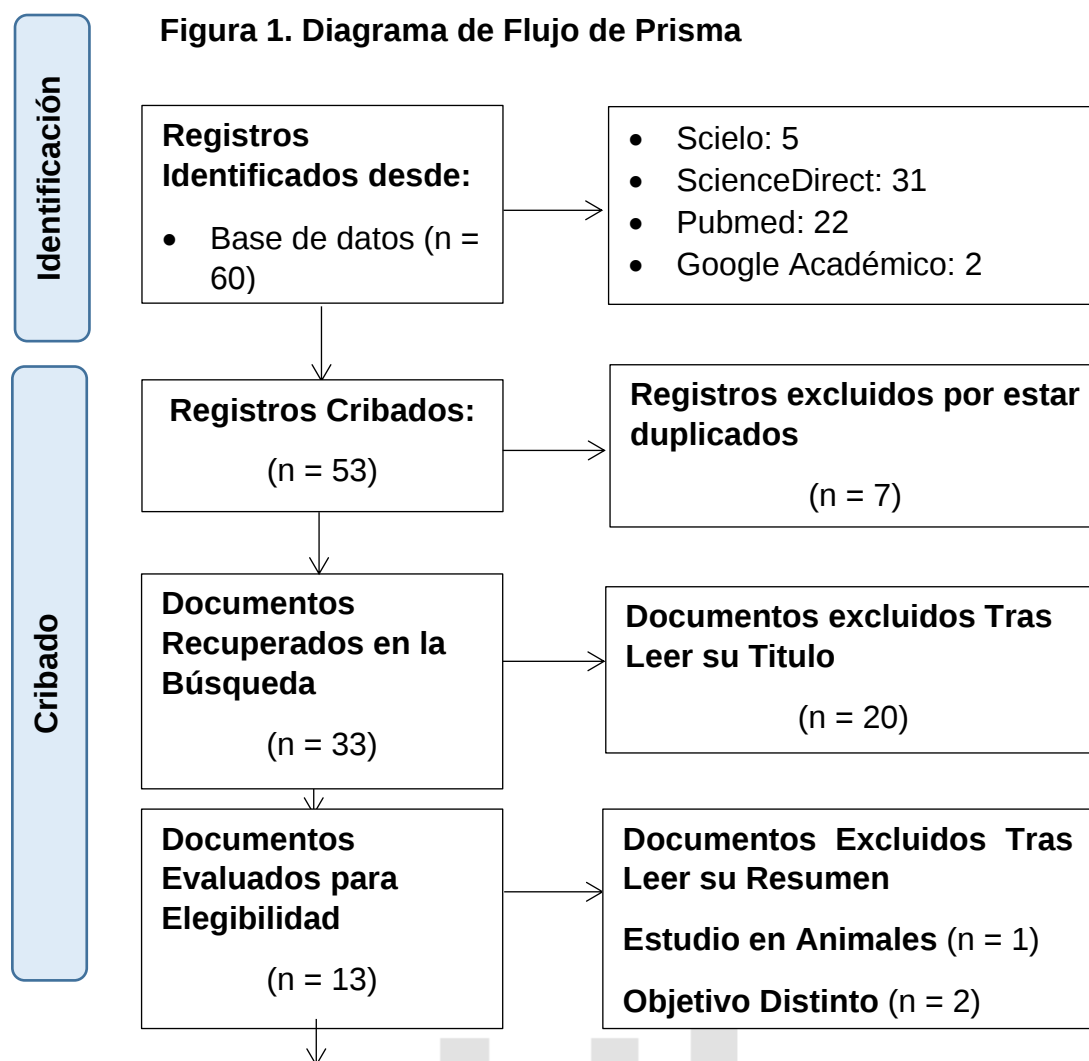
Cualquier artículo identificado en alguna página web que no genere confianza se procedió a realizar su respectiva búsqueda de ese artículo en la base de datos oficiales



3.5 Proceso de Selección y Recuperación de los Estudios que Cumplen los Criterios

Se realizó la respectiva selección de los artículos, haciendo uso de los criterios de inclusión mencionados anteriormente, cada artículo que fue incluido en la revisión sistemática, fue analizado por parte del autor de esta investigación como por parte del tutor encargado, resolviendo cuales artículos tenían peso para ser utilizados,

Figura 1. Diagrama de Flujo de Prisma





Inclusión

**Nuevos Estudios
Incluidos En la
Revisión**

(n = 10)

3.6 Valoración Crítica de la Calidad Científica

Se utilizará en la investigación la herramienta “**Caspe**”, para la respectiva revisión de cada uno de los artículos relacionados con el fin de valorar la calidad de los mismos

Para la valoración del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta “**RoB2**” con la que se verificó la existencia de sesgo y su posterior calificación de la forma alta, tal vez y bajo sesgo

3.7 Plan de Análisis de los Resultados

Para el análisis de los resultados se utilizaron diferentes medidas que nos proporcionen datos sobre los diferentes medicamentos hipoglicemiantes en los pacientes diabéticos medidas que incluyen:

Se utilizaron marcadores de recambio óseo donde los resultados se expresaron como media +/- desviación estándar para comparar la exposición de los pacientes a los diferentes medicamentos hipoglicemiantes



En otro estudio se utilizó razón de riesgo ajustada (aHR) y la tasa de incidencia (IC) índice de subriesgos (SHR) para comparar el riesgo de fracturas según el tipo de medicamento hipoglicemiante que utilizaron los pacientes

Se utilizó la razón de probabilidad (OR) para evaluar la exposición de los pacientes a los diferentes tipos de medicamentos y así valorar el riesgo de fracturas

Capítulo 4 Descripción de Resultados

4.1. Resultados de Estudios Individuales

Estudio	Titulo	Muestra	Intervención	Resultados
(Bjerregaard Stage, y otros, 2018)	Efecto de la metformina, rosiglitazona e insulina sobre el metabolismo óseo en pacientes con diabetes tipo 2	369 participantes fueron elegibles para el ensayo clínico con una media de 57 años siendo el 38% mujeres	Aleatorización de los medicamentos a utilizar, divididos en varios grupos • Insulina NPH + placebo • Insulina NPH + metformina • Insulina NPH + rosiglitazona • Insulina NPH + metformina + rosiglitazona • Insulina Aspart + placebo • Insulina Aspart + metformina	El uso de insulina NPH o Aspart no causa diferencias en los niveles de BTM, la adicción de metformina y de rosiglitazona no aumento la formación ósea ni se asoció con un aumento de la resorción ósea, en un periodo de 2 años de duración

			• Insulina Aspart + rosiglitazona • Insulina Aspart + metformina + rosiglitazona	
(Jeonghoon, y otros, 2021)	Comparación de los efectos de diversos medicamentos antidiabéticos sobre la densidad mineral ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	227 participantes mujeres posmenopáusicas con una edad media de 66.5 años	Aleatorización de los medicamentos a utilizar, divididos en varios grupos • Metformina continua o combinado con una sulfonilurea • Metformina continua o combinado con una sulfonilurea + Tiazolidinediona	La combinación con la tiazolidinediona mostró una pérdida ósea cortical considerable, siendo el cuello femoral el sitio de mayor disminución (-2.50 ± 3.08) en comparación con el nivel basal, mientras que la combinación con un SGLT2, DPP4, Sulfonilurea, la

			• Metformina continua o combinado con una sulfonilurea + DPP4 • Metformina continua o combinado con una sulfonilurea + SGLT2	perdida ósea no represento algo significativo durante el periodo de seguimiento que fue de 12 meses.
(Hulten, y otros, 2023)	Asociaciones de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 frente a los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 como complemento de la metformina con el riesgo de fractura en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	13.807 pacientes recetados con inhibidores de SGLT2 (con una edad media de 55.4 siendo el 36.7% mujeres) emparejados con 28.524 pacientes	Estudio de cohorte retrospectivo • Metformina + Inhibidor de SGLT2 • Metformina + Inhibidor de DPP4	El uso de los inhibidores de SGLT2 no está asociado con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas importantes (MOF), en comparación con el uso de los inhibidores de DPP4, evaluando la duración del tratamiento y el efecto del agente es decir de los

		recetados con inhibidores de DPP4 (con una edad media de 55.4 siendo el 36.4% mujeres)		diferentes tipos de medicamentos SGLT2
(Colhoun , y otros, 2012)	Riesgo de fractura de cadera durante la hospitalización con el uso de rosiglitazona y pioglitazona en comparación con otros fármacos hipoglicemiantes	206.672 pacientes extraídos de la base de datos SCI-DC de Escocia, entre 1999 y 2008	Estudio de cohorte retrospectivo • Pacientes que nunca habían usado TZD • Pacientes que usaron TZD	En uso de las TZD se asoció con un aumento del 18% en las tasas de fracturas de cadera por cada año que pasa con el uso del medicamento.

(Driessen, y otros, 2015)	Uso de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 y riesgo de fractura en comparación con el uso de otros fármacos anti hiperglucémicos	229.145 pacientes tanto para casos y controles, con un edad media de 55 años y el 56% fueron mujeres, todo esto sacado de una base de datos del Servicio Nacional de Salud de Dinamarca entre 2007 y 2011	Estudio de cohorte casos y controles • Casos: Pacientes mayores de 18 años, ambos sexos que sufrieron una fractura, traumatismo bajo o alto • Controles: Pacientes mayores de 18 años, ambos sexos que no sufrieron una fractura durante el tiempo del estudio	El uso de los GLP-1 no esta asociado con un riesgo de fractura en comparación con el uso de otros fármacos hipoglicemiantes.
---------------------------	---	---	--	--

(Sumit, Josse , Lin, & Eurich T, 2016)	¿Afecta la sitagliptina a la tasa de fracturas osteoporóticas en la diabetes tipo 2? Estudio de cohorte de base poblacional	72.738 pacientes de la base de datos Clinformatics Data Mart; OptumInsight de Estados Unidos con una mediana de edad de 52 años, el 54% eran hombres entre 2004 y 2009, con finalización del seguimiento en 2010 es decir 6 años	Estudio de cohorte retrospectivo - Exposición a la sitagliptina - Exposición a otros agentes hipoglicemiantes	La sitagliptina no se asocia con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas importantes (MOF) en comparación con otros medicamentos hipoglicemiantes
--	---	---	--	---

(Dalem, y otros, 2022)	Uso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, cambios en el de masa corporal y riesgo de fractura: un estudio de cohorte de base poblacional	34.390 pacientes de la base de datos de la Clinical Practice Research Datalink entre 2013 y 2018 que iniciaron con SGLT2, Sulfonilureas e inhibidores de DPP4.	Estudio de cohorte retrospectivo: - Exposición a los inhibidores del SGLT2, y/o combinado a Sulfonilureas, DPP4 - Exposición a otros hipoglicemiantes	El estudio mostro que el uso actual de los inhibidores de SGLT2 no se asocio con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas importantes (MOF) en comparación con los otros medicamentos hipoglicemiantes
------------------------	---	--	---	---

(Lee, y otros, 2019)	El control glucémico y el tratamiento con insulina alteran el riesgo de fracturas en hombres mayores con diabetes mellitus tipo 2	652.901 veteranos varones de 65 años o más con diabetes mellitus obtenidos de la Base de datos de la Administración de salud de Veteranos entre 2000 y 2010	Estudio de cohorte retrospectivo: - Exposición a insulina - Exposición a otros hipoglicemiantes	El estudio mostro que los pacientes con HbA1c menor a 6,5 tenían un riesgo de fracturas, y que el mismo aumentaba un 22% al usar insulina, también se demostró que los pacientes con HbA1c mayor a 9.5 aumentaba el riesgo de fracturas un 10%
(Losada-Grande, y otros, 2017)	Uso de Insulina y riesgo excesivo de fracturas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un análisis de	53,853 pacientes con diagnostico reciente de diabetes mellitus	Estudio de cohorte retrospectivo - Exposición a insulina - No exposición a insulina	Identifico un riesgo significativo del 38% de fracturas osteoporóticas importantes (MOF) en

	cohorta de propensión emparejada	tipo 2, obtenidos de la base de datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención primaria entre 2006 y 2013		comparación de aquellos pacientes no expuestos a insulina, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticado
(Liu, y otros, 2021)	Asociación del tratamiento con insulina glargina con la densidad mineral ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2	50 pacientes de la base de datos del departamento de endocrinología, primer hospital afiliado de la	Estudio de cohorte retrospectivo casos y controles Casos: Pacientes que recibieron medicación oral	Este estudio demostró que la insulina glargina puede afectar el metabolismo óseo en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

		universidad medica de Dalian, entre marzo de 2012 hasta enero de 2013 tenían una edad media de 44.4 años	• Pacientes que recibieron medicación oral + insulina glargina Controles • Pacientes no diabéticos	
--	--	---	---	--

4.2 Reportar Sesgos

Se recolectaron en total 10 artículos que investigaron la relación entre Medicamentos Antidiabéticos y Susceptibilidad a Fracturas en Pacientes Diabéticos. Los estudios no fueron considerados de bajo riesgo de sesgo. La mayoría de los artículos eran retrospectivos, obteniendo a los pacientes de bases de datos, por tal motivo no existía una aleatorización por que generaba cierto sesgo

Figura 2. Gráfico de Evaluación del Riesgo Herramienta RoB2

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Colhoun, 2012	!	+	+	+	+	!	+
Etapa, 2018	!	+	+	+	+	!	!
Jeong, 2021	+	+	+	+	+	!	-
Veerle, 2023	!	+	+	+	+	+	
Johanna, 2015	!	+	+	+	+	!	D1 Randomisation process
Sumit, 2016	!	+	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
John, 2018	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Lee, 2019	!	+	+	+	+	!	D4 Measurement of the outcome
Eladio, 2017	!	+	+	+	+	!	D5 Selection of the reported result
Liu, 2021	+	+	+	+	+	+	

4.3. Descripción de los Resultados Según los Objetivos

4.3.1 Resultados del Objetivo Específico 1: Determinar que medicamentos hipoglicemiantes se asocian con un riesgo menor de fracturas

Los diferentes estudios recopilados en esta revisión, nos deja claro que los medicamentos hipoglicemiantes que conforman a las biguanidas, Inhibidores DPP-4, Inhibidores del SGLT2, Sulfonilureas, Agonistas GLP-1 son menos susceptibles a generar fracturas, quedando demostrado por ejemplo en unos de los artículos se evaluó el metabolismo óseo con el uso de la metformina, insulina NPH y aspart, rosiglitazona donde se evaluó los marcadores de recambio óseo en ayunas, evaluando los marcadores de glucosa en sangre (BTM), propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) y el telopéptido C del colágeno tipo I (CTX) los mismo que fueron analizados por medio de quimioluminiscencia dando como resultado que los marcadores antes mencionados PINP y CTX tuvieron un descenso de su concentración plasmática inicial tomando valor beta de 1.00 como valor basal, dando como resultado que el marcador CTX, la insulina Aspart tuvo un valor de 1.00, insulina NPH de 0.97, metformina de 0.91, rosiglitazona 1.08 en el marcador PINP los resultados la insulina Aspart tuvo un valor de 1.00, insulina NPH de 0.94, metformina de 0.87, rosiglitazona 0.90 concluyendo que el recambio óseo no fue significativo con el uso de los medicamentos hipoglicemiantes antes mencionados. (Bjerregaard Stage, y otros, 2018)

Otros de los estudios evalúa la densidad mineral ósea y los marcadores de recambio óseo con los diferentes medicamentos de forma tomando características basales y analizando los mismo después de la exposición a los diferentes medicamentos antidiabéticos con el tiempo, donde los medicamentos se dividieron en varios grupos: siendo el grupo 1: metformina o combinación de metformina y sulfonilurea; grupo 2: tiazolidinediona con combinación de metformina y/o sulfonilurea; grupo 3: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (gemigliptina) con combinación de metformina y/o sulfonilurea; grupo 4: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (empagliflozina) con combinación de metformina y/o sulfonilurea. donde se demostró que el uso tanto de la metformina, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, inhibidor del cotransportador sodio glucosa tipo 2 tuvieron unos ligeros cambios pero no significativos en la densidad mineral evaluando la columna lumbar, cuello femoral y cadera total dando como resultado que el grupo 1 tuvo $-0,24 \pm 2,32$, $-0,79 \pm 2,86$, $-0,57 \pm 1,79$, en el grupo 3: $-0,62 \pm 2,50$, $-1,05 \pm 2,74$, $-0,75 \pm 1,87$ y en grupo 4: $-1,28 \pm 2,65$, $-1,24 \pm 2,91$, $-1,27 \pm 1,72$, en cuanto a los marcadores de recambio óseo los resultados no fueron significativos para ninguno de los grupos (Jeonghoon, y otros, 2021)

Otros de los estudios evaluaron las tasas de incidencia para estimar el riesgo de cualquier fractura y el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores con el uso de metformina + inhibidores de SGLT2 en comparación con metformina + Inhibidores de DPP4, mientras que otro evaluó lo mismo pero usando a los Agonistas GLP1, en el primer artículo el riesgo de cualquier fractura con el uso actual de inhibidores de SGLT2 fue

similar al del uso actual de inhibidores de DPP-4 (cociente de riesgos instantáneos ajustado [HRa]: 1,09; intervalo de confianza del 95 % [IC]: 0,91-1,31), al igual que el riesgo de FMO (HRa: 0,89; IC del 95 %: 0,64-1,22). (Hulten, y otros, 2023).

En el segundo artículo el uso actual de GLP-1 AR no se asoció con una disminución del riesgo de fractura [OR ajustado (adj.) 1,16; IC del 95 %: 0,83-1,63]. El riesgo de fractura osteoporótica tampoco se asoció con el uso actual de GLP-1 AR (OR ajustado 0,78; IC del 95 %: 0,44-1,39). Por tal motivo se concluyó que el riesgo de fracturas con el uso de estos medicamentos no fue significativo. (Driessen, y otros, 2015)

4.3.2 Resultados del Objetivo Específico 2 Describir que medicamentos hipoglicemiantes presentan un mayor riesgo de fracturas

De todos los medicamentos hipoglicemiantes hablados en esta investigación, podemos decir con claridad que el uso de las glitazonas como el uso de la insulina suponen un riesgo de presentar fracturas

En uno de los estudios nos evalúa la densidad mineral ósea y los marcadores de recambio óseo con los diferentes medicamentos de forma tomando características basales y analizando los mismo después de la exposición a los diferentes medicamentos antidiabéticos con el tiempo, donde los medicamentos se dividieron en varios grupos: siendo el grupo 1: metformina o combinación de metformina y sulfonilurea; grupo 2: tiazolidinediona con combinación de metformina y/o sulfonilurea; grupo 3: inhibidor de la

dipeptidil peptidasa-4 (gemigliptina) con combinación de metformina y/o sulfonilurea; grupo 4: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (empagliflozina) con combinación de metformina y/o sulfonilurea. donde se demostró, que el grupo 2 donde se encuentran las glitazonas se observó disminución de la DMO del cuello femoral en el grupo TZD (Grupo 2) a los 12 meses resultó ser significativa en comparación con el valor inicial ($-2,50\% \pm 3,08\%$, $P = 0,015$). En el caso de la cadera total, la DMO disminuyó significativamente desde el valor inicial a los 12 meses en el grupo TZD (Grupo 2) ($-1,74\% \pm 1,48\%$, $P = 0,046$). (Jeonghoon, y otros, 2021)

En otro estudio donde se evaluó el riesgo de fractura de cadera hospitalizada con el uso de glitazonas en comparación con otros fármacos hipoglicemiantes El riesgo de fractura de cadera aumentó con la exposición acumulada a glitazonas: OR por año de exposición 1,18 (IC del 95 % 1,09, 1,28; $p = 3 \times 10^{-5}$), ajustado por edad, sexo y mes calendario. La fractura de cadera aumentó con la exposición acumulada tanto en hombres (OR 1,20; IC del 95 % 1,03, 1,41) como en mujeres (OR 1,18; IC del 95 % 1,07, 1,29) y los riesgos fueron similares para pioglitazona (OR 1,18) y rosiglitazona (OR 1,16). (Colhoun , y otros, 2012)

En cuanto a las insulinas un artículo evaluó los niveles de hemoglobina A1c como medidor de control glicémico nos indicó que aquellos pacientes que usan insulina se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de fractura (HR = 1,10, IC del 95%: 1,07-1,12). Hubo una interacción significativa entre el uso de insulina y el nivel de

HbA1c ($p < 0,001$), de modo que aquellos que usaban insulina con HbA1c $< 6,5\%$ tuvieron HR = 1,23 y aquellos con HbA1c del 6,5% al 7,5% tuvieron HR = 1,15. (Lee, y otros, 2019)

Otro de los estudios a asociación entre el uso de insulina y el riesgo de fractura ósea en pacientes con DM2. Evaluando la exposición de la insulina y verificando el riesgo de las fracturas según el tiempo. Los modelos emparejados confirmaron una asociación significativa, con un subhazard ratio ajustado (SHR ajustado) de 1,38 [IC del 95 %: 1,06 a 1,80] para fracturas mayores. No se encontraron diferencias entre los tipos de insulina ni entre los diferentes regímenes. (Losada-Grande, y otros, 2017)

4.3.3 Resultados del Objetivo Específico 3 Determinar si las biguanidas como medicamento de primera elección supone un riesgo menor de fracturas si se administra de forma combinada con otro antidiabético

En unos de los estudios se evalúa la densidad mineral ósea y los marcadores de recambio óseo con los diferentes medicamentos de forma tomando características basales y analizando los mismo después de la exposición a los diferentes medicamentos antidiabéticos con el tiempo, donde los medicamentos se dividieron en varios grupos: siendo el grupo 1: metformina o combinación de metformina y sulfonilurea; grupo 2: tiazolidinediona con combinación de metformina y/o sulfonilurea; grupo 3: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (gemigliptina) con combinación de metformina y/o sulfonilurea; grupo 4: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (empagliflozina) con

combinación de metformina y/o sulfonilurea. donde se demostró que el uso tanto de la metformina, sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, inhibidor del cotransportador sodio glucosa tipo 2 tuvieron unos ligeros cambios pero no significativos en la densidad mineral evaluando la columna lumbar, cuello femoral y cadera total dando como resultado que el grupo 1 tuvo $-0,24 \pm 2,32$, $-0,79 \pm 2,86$, $-0,57 \pm 1,79$, en el grupo 3: $-0,62 \pm 2,50$, $-1,05 \pm 2,74$, $-0,75 \pm 1,87$ y en grupo 4: $-1,28 \pm 2,65$, $-1,24 \pm 2,91$, $-1,27 \pm 1,72$, en cuanto a los marcadores de recambio óseo los resultados no fueron significativos para ninguno de los grupos concluyendo que la metformina combinado con las sulfonilureas no existe un cambio significativo en el recambio óseo, ni tampoco a nivel de la densidad mineral ósea. (Jeonghoon, y otros, 2021).

Otro de los estudios evaluó el metabolismo óseo con el uso de la metformina, insulina NPH y aspart, rosiglitazona donde se evaluó los marcadores de recambio óseo en ayunas, evaluando los marcadores de glucosa en sangre (BTM), propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) y el telopéptido C del colágeno tipo I (CTX) los mismo que fueron analizados por medio de quimioluminiscencia dando como resultado que los marcadores antes mencionados PINP y CTX tuvieron un descenso de su concentración plasmática inicial tomando valor beta de 1.00 como valor basal, dando como resultado que el marcador CTX, la insulina Aspart tuvo un valor de 1.00, insulina NPH de 0.97, metformina de 0.91, rosiglitazona 1.08 en el marcador PINP los resultados la insulina Aspart tuvo un valor de 1.00, insulina NPH de 0.94, metformina de 0.87,

rosiglitazona 0.90 concluyendo que el recambio óseo no fue significativo con el uso de la metformina combinado con insulina. (Bjerregaard Stage, y otros, 2018)

Otros de los estudios evaluaron las tasas de incidencia para estimar el riesgo de cualquier fractura y el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores con el uso de metformina + inhibidores de SGLT2 en comparación con metformina + Inhibidores de DPP4 el riesgo de cualquier fractura con el uso actual de inhibidores de SGLT2 fue similar al del uso actual de inhibidores de DPP-4 (cociente de riesgos instantáneos ajustado [HRa]: 1,09; intervalo de confianza del 95 % [IC]: 0,91-1,31), al igual que el riesgo de FMO (HRa: 0,89; IC del 95 %: 0,64-1,22). (Hulten, y otros, 2023).

4.3.4 Resultado Global del Proyecto Según el Objetivo General: Establecer qué relación hay entre los diferentes medicamentos hipoglicemiantes y susceptibilidad a generar fracturas en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2

Se evaluaron las diferentes clases de medicamentos hipoglicemiantes disponibles para el uso por parte de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En los diferentes artículos recopilados se evidencio que existe una relación con susceptibilidad a presentar y no presentar fracturas.

Existen clase de medicamentos que no generan riesgo de fracturas como en el estudio de (Bjerregaard Stage, y otros, 2018) se demostró que los marcadores antes mencionados PINP y CTX tuvieron un descenso de su concentración plasmática inicial

tomando valor beta de 1.00 como valor basal, dando como resultado que el marcador CTX, la insulina Aspart tuvo un valor de 1.00, insulina NPH de 0.97, metformina de 0.91, rosiglitazona 1.08 en el marcador PINP los resultados la insulina Aspart tuvo un valor de 1.00, insulina NPH de 0.94, metformina de 0.87, rosiglitazona 0.90 concluyendo que el recambio óseo no fue significativo con el uso de los medicamentos hipoglicemiantes antes mencionados. (Bjerregaard Stage, y otros, 2018) . Otro estudio (Jeonghoon, y otros, 2021) avala lo mismo, añadiendo la valoración de la densidad mineral ósea tuvieron unos ligeros cambios, pero no significativos evaluando la columna lumbar, cuello femoral y cadera total

En cuanto a los medicamentos que tienen un riesgo de que los pacientes presenten fracturas, en el estudio de (Jeonghoon, y otros, 2021) se evaluó la densidad mineral ósea y el recambio donde se evidencio que el grupo de medicamentos pertenecientes a las glitazonas se observó disminución de la DMO del cuello femoral a los 12 meses resultó ser significativa en comparación con el valor inicial ($-2,50\% \pm 3,08\%$, $P = 0,015$). En el caso de la cadera total, la DMO disminuyó significativamente desde el valor inicial a los 12 meses ($-1,74\% \pm 1,48\%$, $P = 0,046$).

En cuanto a las insulinas un artículo (Lee, y otros, 2019) evaluó los niveles de hemoglobina A1c como medidor de control glicémico nos indicó que aquellos pacientes que usan insulina se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de fractura ($HR = 1,10$, IC del 95%: 1,07-1,12). Hubo una interacción significativa entre el uso de

insulina y el nivel de HbA1c ($p < 0,001$), de modo que aquellos que usaban insulina con HbA1c $< 6,5\%$ tuvieron HR = 1,23 y aquellos con HbA1c del 6,5% al 7,5% tuvieron HR = 1,15. (Lee, y otros, 2019)

Otro de los estudios a asociación entre el uso de insulina y el riesgo de fractura ósea en pacientes con DM2. Evaluando la exposición de la insulina y verificando el riesgo de las fracturas según el tiempo. Los modelos emparejados confirmaron una asociación significativa, con un subhazard ratio ajustado (SHR ajustado) de 1,38 [IC del 95 %: 1,06 a 1,80] para fracturas mayores. No se encontraron diferencias entre los tipos de insulina ni entre los diferentes regímenes (Losada-Grande, y otros, 2017).

Capítulo 5: Discusión de los Resultados

Esta revisión de la literatura analizo una serie de estudios que ofrecen datos útiles sobre los diferentes clases de medicamentos antidiabéticos y el riesgo de presentar fracturas por el uso de las mismas, así como medicamentos que tiene un riesgo menor

Los hallazgos ofrecidos por los diferentes estudios recopilados consideran que existen medicamentos antidiabéticos que tienen un riesgo de presentar fracturas, en el estudio de (Jeonghoon, y otros, 2021) se evaluó la densidad mineral ósea y el recambio donde se evidencio que el grupo de medicamentos pertenecientes a las glitazonas se observó disminución de la DMO del cuello femoral. En cuanto a las insulinas un artículo (Lee, y otros, 2019) evaluó los niveles de hemoglobina A1c como medidor de control

glicémico nos indicó que aquellos pacientes que usan insulina se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de fractura. Otro de los estudios (Losada-Grande, y otros, 2017) a asociación entre el uso de insulina y el riesgo de fractura ósea en pacientes con DM2. Evaluando la exposición de la insulina y verificando el riesgo de las fracturas según el tiempo.

En cuantos a la clase de medicamentos que suponen un riesgo menor de presentar fracturas. En los diferentes estudios recopilados, uno de ellos de (Bjerregaard Stage, y otros, 2018) se demostró que los marcadores antes mencionados PINP y CTX tuvieron un descenso de su concentración plasmática concluyendo que el recambio óseo no fue significativo con el uso de la metformina. (Bjerregaard Stage, y otros, 2018) . Otro estudio (Jeonghoon, y otros, 2021) avala lo mismo, añadiendo la valoración de la densidad mineral ósea tuvieron unos ligeros cambios, pero no significativos evaluando la columna lumbar, cuello femoral y cadera total.

Podemos decir lo mismo de las otras clases de medicamentos tenemos a los inhibidores de SGLT2, DPP4 y los agonistas de GLP-1 donde se evaluó el HR y se determino que el riesgo de fracturas fue menor con el uso de estos medicamentos

Sabemos que, dentro de la clase de medicamentos hipoglicemiantes, el fármaco de primera elección es la metformina, en los estudios anteriormente mencionados se concluye que este medicamento tiene un riesgo menor de presentar fracturas, y que su uso en monoterapia o de forma combinada el riesgo se mantiene, es decir no aumenta.

Es importante que los profesionales de la salud sepan de los riesgos que tienen de presentar fracturas los medicamentos hipoglicemiantes, para así mejorar la calidad de vida de los pacientes, tanto a nivel metabólico como a nivel óseo

Capítulo 6: Conclusiones y Recomendaciones

6.1. Conclusiones

- Los estudios revisados destacan a las glitazonas como medicamentos con alto riesgo de generar fracturas,
- Las insulinas de todo tipo a pesar de generar un buen control glucémico, su exposición con el tiempo termina siendo un riesgo de fracturas
- La metformina tiene un riesgo menor de generar fracturas, sea su uso en monoterapia o de forma combinada, por lo que este medicamento se debería considerar de primera elección
- La clase de medicamentos hipoglicemiantes inhibidores tanto de SGLT2 como DPP4 tienen un riesgo menor de generar fracturas por lo que su uso se podría indicar si queremos mejorar el control glucémico de estos pacientes ya sea monoterapia o combinado con metformina

- Los agonistas de GLP-1 al igual que la metformina es un medicamento que tiene un riesgo menor de presentar fracturas por lo que se podría utilizar como alternativa para el control glucémico de estos pacientes

6.2. Recomendaciones

Con lo analizado en esta revisión sistemática podemos indicar ciertas recomendaciones **El uso de las glitazonas** debe ser evitado por los altos riesgos que conlleva y utilizar otras alternativas

El uso de la insulina se debería usar siempre y cuando los demás medicamentos hipoglicemiantes no generen un control glicémico en el paciente, importante realizar un control en estos pacientes en cuanto a parte ósea para observar algún cambio existente

Iniciar siempre con metformina como tratamiento de primera elección y si se requiere la utilización de otro medicamento utilizar el grupo de los inhibidores de SGLT2 o DPP4, incluso se podría utilizar los agonistas de GLP-1

Referencias

- Bahardoust, M., Yarali, M., Donyadideh, G., Rahimi, E., Naderi, D., Monshizadeh Tehrani, F., & Delpisheh, A. (9 de Mayo de 2023). The use of metformin, sulfonylurea compounds and insulin and the risk of hip fractures in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 24:367. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10170842/>
- Bjerregaard Stage, T., Hougaard Christensen, M.-M., Rye Jørgensen, N., Beck-Nielsen, H., Brøsen, K., Gram, J., & Frost, M. (2018). Effects of metformin, rosiglitazone and insulin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes. *Bone*, 35-41. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328218301509>
- Colhoun, H., Livingstone, S., Looker, H., Morris, A., Wild, S., Lindsay, R., . . . McKeigu, P. (2012). Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia*, 2929–2937. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22945303/>
- Dalem, J., Werkman, N. C., van den Bergh, J. P., Rossi, B., Klungel, O. H., Brouwers, M. C., & Driessen, J. H. (2022). Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, changes in body mass index and risk of fracture: A population-based cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 109993. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822722008075>
- Driessen, J., van Onzenoort, H., Starup-Linde, J., Henry, R., Burden, A., Neef, C., . . . de Vries, F. (2015). Use of Glucagon-Like-Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Fracture as Compared to Use of Other Anti-hyperglycemic Drugs. *Calcified Tissue International and*



Musculoskeletal Research, 506–515. Obtenido de
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184119/>

Gamble, J.-M., R. Donnan, J., Chibrikov, E., K. Twells, L., K. Midodzi, W., & R. Majumdar, S. (Febrero de 2018). The risk of fragility fractures in new users of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to sulfonylureas and other anti-diabetic drugs: A cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 159-167. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822717314730>

Hulten, V., Driessen, J., Starup-Linde, J., Al-Mashhad, Z., Viggers, R., Klungel, O., . . . van den Bergh, J. (2023). The associations of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on to metformin with fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 3235-3247. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37503747/>

Jeonghoon, H., Yejee, L., Kim, M., Kwon, H.-S., Song, K.-H., Hyun Ko, S., . . . Baek, K.-H. (2021). Comparison of the Effects of Various Antidiabetic Medication on Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinology and Metabolism*, 895-903. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34365776/>

Lee, R., Sloane, R., Pieper, C., Lyles, K., Adler, R., Van Houtven, C., . . . Colón-Emeric, C. (2019). Glycemic Control and Insulin Treatment Alter Fracture Risk in Older Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2045–2051. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31269274/>

Liu, D., Jing-Jie, B., Jun-Jie, Y., Yong-Bo, W., Tong, C., Qian, X., & Ran, B. (2021). Association of Insulin Glargine Treatment with Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes

Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 1909-1917. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33953588/>

Losada-Grande, E., Hawley, S., Soldevila, B., Martinez-Laguna, D., Nogues, X., Diez-Perez, A., . . . Prieto-Alhambra, D. (2017). Insulin use and Excess Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes: A Propensity-Matched cohort analysis. *Scientific Reports*, 7, 3781. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630427/>

Lozano, D., Fernández de Castro, L., Esbrit, P., & Álvarez-Arroyo, M. (Marzo de 2007). Diabetes Mellitus y pérdida de masa ósea. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 29-33. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-diabetes-mellitus-perdida-masa-osea-13100146>

Martínez-Laguna, D. (2015). La estrecha relación entre diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis: una revisión de la evidencia. *Diabetes práctica. Actualización y habilidades en Atención Primaria*, 102-109. Obtenido de https://www.diabetespractica.com/files/docs/publicaciones/144645407003_Revision.pdf

Muñoz-Torres, M., Carazo-Gallego, A., Jiménez-López, J., Avilés-Pérez, M., Díaz-Arco, S., Lozano-Alonso, S., . . . Morales-Santana, S. (21 de Agosto de 2022). Entorno inflamatorio diferencial en pacientes con osteoporosis y diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 34-41. Obtenido de https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2022000100004

Sahar, M., Mayo MYH, B., Reem SMH, A., Kornélia, T., Huba, K., & Ernesto A, A. (09 de Mayo de 2019). An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis.



Expert Opinion on Biological Therapy, 937-948. Obtenido de
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2019.1618266>

Sumit, M., Josse, R., Lin, M., & Eurich T, D. (2016). Does Sitagliptin Affect the Rate of Osteoporotic Fractures in Type 2 Diabetes? Population-Based Cohort Study. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1963–1969. Obtenido de
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930183/>

Zhang, Z., Cao, Y., Tao, Y., Meng, E., Tang, J., Yongcui, L., & Fangping, L. (Enero de 2020). Sulfonylurea and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 107990. Obtenido de
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168822719315645>