



REVISIÓN

Diabetes mellitus y riesgo de fractura de cadera. Revisión sistemática

Francesc Formiga*, María Daniela Freitez Ferreira y Abelardo Montero

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de junio de 2019
 Aceptado el 25 de agosto de 2019
 On-line el 24 de octubre de 2019

Palabras clave:

Diabetes mellitus
 Fractura de cadera
 Factores de riesgo

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: Se ha descrito que el riesgo de fractura en pacientes con diabetes mellitus (DM) esta aumentado. Nuestro objetivo fue investigar la posible asociación entre DM y fractura de cadera y los factores de riesgo asociados mediante una revisión sistemática de la literatura.

Métodos: Para identificar los estudios relevantes publicados desde enero de 2001 hasta agosto de 2018 se utilizaron las bases PubMed y SCOPUS. Se seleccionaron los estudios en los cuales se evidenciaba el riesgo estimado de fractura de cadera comparando grupos de pacientes diabéticos con no diabéticos. También se seleccionaron los estudios que investigaban los posibles factores de riesgo para dicha asociación.

Resultados: Se evaluaron un total de 27 artículos que cumplían los criterios de inclusión. Se observó una asociación entre DM y fractura de cadera en mujeres y hombres diabéticos con respecto a aquellos individuos no diabéticos. En cuanto a los factores de riesgo detectados, los más importantes fueron que la DM fuese de tipo 1, asociado probablemente a una mayor duración de la misma DM, y el ser mujer.

Conclusiones: Existe un riesgo aumentado de tener una fractura de cadera en los pacientes diagnosticados de DM. Esta asociación es más importante en los pacientes con DM tipo 1 y en las mujeres.

© 2019 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diabetes mellitus and risk of hip fracture. A systematic review

ABSTRACT

Background and objectives: It has been reported that the risk of fracture is increased in patients with diabetes mellitus (DM). The aim of this study was to investigate the possible relationship between DM and hip fracture, as well as any associated risk factors, by means of a systemic review of the literature.

Methods: PubMed and SCOPUS databases were used to search for relevant studies published from January 2001 to August 2018. Retrospective and prospective cohort studies were selected in which the estimated risk of hip fracture was demonstrated by comparing groups of diabetic patients with non-diabetics. A search was also made for risk factors independent from the association between DM and hip fracture.

Results: A total of 27 articles that fulfilled the inclusion criteria were included. A clear association was observed in diabetic patients (women and men) compared to non-diabetics patients. Among the risk factors, the most important ones were the fact that diabetes was type 1, probably associated with greater risk to a longer duration of DM, and being a female.

Conclusions: There is an increased risk of hip fracture in patients diagnosed with DM. This association is more significant in diabetes type 1 and women.

© 2019 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Diabetes mellitus
 Hip fracture
 Risk factors

Introducción

La incidencia global de diabetes mellitus (DM) ha ido aumentando sustancialmente en las últimas décadas. En España más de

un tercio de la población mayor de 75 años es diabética¹. Es este aumento de la incidencia y prevalencia de la diabetes lo que la convierte en un problema de salud pública de primer orden². La mayoría de los pacientes con diabetes corresponden al tipo 2 (DM2), mientras que solo un 5-10% corresponden al tipo 1 (DM1).

Otro grave problema de salud pública, especialmente en las personas mayores, es el de la osteoporosis, siendo su complicación más temida la fractura de cadera por fragilidad³. La fractura

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat (F. Formiga).

de cadera en ancianos se asocia a un importante aumento en la morbimortalidad^{4,5}.

En los últimos años ha aumentado el interés por conocer la posible interacción entre estas 2 patologías. Existen datos sobre los efectos adversos que produce la DM, tanto tipo 1 como tipo 2, en la integridad esquelética y el riesgo elevado de fractura⁶⁻⁸. Se ha demostrado, entre otros factores, que la hiperglucemia asociada con la acumulación de productos finales de glucosilación avanzada en la matriz del hueso produce inhibición en su formación⁶. Los niveles alterados de insulina y la resistencia a esta afectan a la remodelación del hueso de forma directa, efecto mediado a través de los receptores que presentan los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos con el resultado final de un hueso de peor calidad, y por lo tanto, con mayor riesgo de fracturas⁷. La densidad mineral ósea (DMO) de los pacientes con DM suele ser normal o incluso elevada, y el riesgo de fractura parece depender de dicha peor calidad del hueso, además de otros factores como un mayor riesgo de caídas (hipoglucemias, neuropatías, retinopatías, etc.)^{8,9}. También se ha reportado el posible efecto nocivo en el metabolismo óseo de alguno de los diferentes fármacos implicados en el tratamiento de la DM¹⁰. Por ello el objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de las publicaciones previas que evalúan la epidemiología y los factores de riesgo entre la DM y la fractura de cadera.

Material y métodos

Revisión sistemática de las referencias bibliográficas

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de acuerdo con las pautas consignadas en la guía PRISMA (<http://prisma-statement.org>) siguiendo las etapas de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión expuestas en la misma. Para la gestión de las referencias se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley versión 1.17.12.

Esta revisión está basada en un análisis cualitativo de referencias bibliográficas encontradas en las bases de datos y bibliotecas de PubMed/Medline y SCOPUS.

Se efectuó una búsqueda bibliográfica de los estudios publicados a partir de enero de 2001 hasta agosto de 2018. Se seleccionaron solo aquellos artículos publicados en castellano e inglés. La estrategia de búsqueda fue amplia, basada en las palabras clave «diabetes» o «diabetes mellitus» o «type 1 diabetes» o «type 2 diabetes» en combinación con palabras clave relacionadas con fractura de cadera («hip fracture»). Solo se evaluó la investigación en humanos y no en animales de experimentación. La revisión bibliográfica se completó con una búsqueda manual de las referencias bibliográficas identificadas en los artículos de la estrategia de búsqueda cuando fue necesario.

Selección de estudio

Entre los estudios hallados solo se seleccionaron aquellos que cumplieron los siguientes criterios:

1. Estudios epidemiológicos observacionales.
2. Estudios que evaluaban factores de riesgo de fractura de cadera en DM.
3. Estudios en poblaciones de personas de 18 o más años de edad.

Se excluyeron los estudios que ya por sí eran una revisión sistemática y los metaanálisis. Tampoco se incluyó ningún estudio con citación duplicada. En cuanto a los artículos que evaluaban fracturas en general en personas con DM solo se evaluaron los que tenían datos específicos de fractura de cadera. Finalmente se incluyeron 27 artículos. En la [figura 1](#) se muestra el diagrama de flujo de la selección final de los artículos incluidos.

Extracción de la información a partir de los estudios seleccionados

Dos revisores, MDFF y FF extrajeron la información de los artículos. Las diferencias se resolvieron por consenso con otro investigador de medicina interna (AM). Los estudios seleccionados fueron agrupados para facilitar el análisis de los resultados. El control de calidad de la información se llevó a cabo mediante tablas,

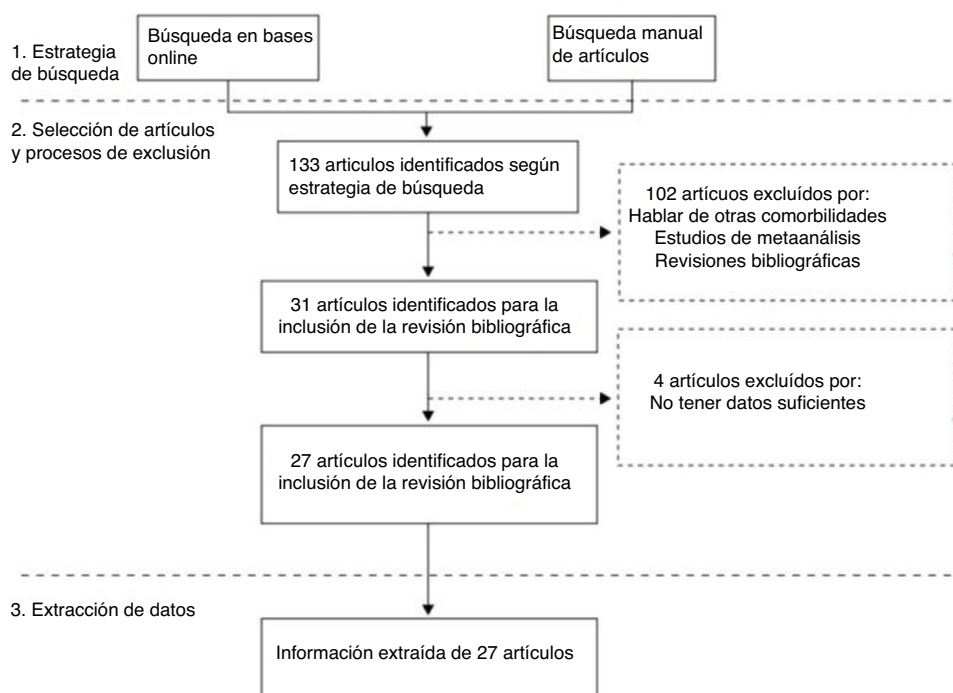


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica y extracción de la información.

ordenadas por autor. Todos los datos relevantes se resumieron en dichas tablas, con la siguiente información: autores, año de publicación, diseño del estudio, edad de la población incluida, país, periodo de estudio, tipo de DM y sexo de los pacientes incluidos, cuantificación del riesgo de la asociación/factores de riesgo detectados y principales variables de control.

Resultados

Estudios

Nuestra búsqueda identificó 133 estudios, se excluyeron 102 por no cumplir los criterios comentados anteriormente y 4 estudios por ser los datos insuficientes. Finalmente se incluyeron 27 que sí cumplían los criterios de inclusión (fig. 1). En la tabla 1 se han incluido 15 estudios con datos epidemiológicos de la asociación entre DM y fractura de cadera, mientras que la tabla 2 muestra los 22 estudios que incluían además información de los diversos factores de riesgo que se han reportado asociados a fractura de cadera en pacientes con DM.

Aunque el periodo de publicación evaluado fue desde el año 2001¹¹ hasta agosto del 2018²⁷, se debe destacar que la mayoría de las publicaciones son a partir del año 2015. Los estudios fueron realizados en personas de distintas etnias y de diferentes países de todo el mundo. Así en los Estados Unidos de América se llevaron a cabo 7 estudios¹¹⁻¹⁷ y en Taiwán 5 estudios¹⁸⁻²², como países con más estudios, siguiendo Australia^{23,24} con 2 del Fremantle Diabetes Study y también Suecia^{25,26}, España^{27,28}, Escocia^{29,30} y Singapur^{31,32} con 2 estudios por país, y finalmente Corea³³, Irán³⁴, Canadá³⁵, Holanda³⁶, Dinamarca³⁷ con una publicación en cada uno de estos países.

Las muestras incluidas fueron muy heterogéneas en cuanto al número de pacientes incluidos, existiendo estudios con 603²² hasta 2.798.309¹³ participantes. Las edades de los pacientes estudiados iban desde los 18 años³⁷ hasta los 99 años¹³. Se estudiaron participantes de ambos sexos pero cabe destacar que existan más estudios únicamente con muestra de sexo femenino^{11,14,30,32}. Por último, también existió una gran diversidad en el tiempo de seguimiento en los estudios en que se analizaba, así la duración iba desde los 2 años¹¹ hasta los 23 años²⁵, en el estudio más largo.

Discusión

Los resultados de la presente revisión sistemática actualizan y confirman la asociación entre el diagnóstico de DM y un riesgo aumentado de fractura de cadera³⁸.

Se ha descrito una DMO disminuida en la DM1 pero aumentada en DM2⁵. Los mecanismos por los cuales la diabetes aumenta el riesgo de fractura en ambos tipos no están aún del todo definidos, aunque existen muchas hipótesis³⁹. Uno de los mecanismos más investigados es el hecho de que la hiperglucemia crónica induce la acumulación de productos de la glucosilación avanzada en el colágeno tipo 1, que pueden llegar a afectar la calidad del hueso y contribuir a un esqueleto más frágil⁵. Investigaciones en humanos reflejan que el hueso de las personas con diabetes es más débil que el de las que no tienen diabetes, existiendo un probable deterioro mecánico y una disminución de la resistencia ósea⁷. Además la acción sobre el metabolismo óseo de algunos fármacos antidiabéticos y los posibles episodios de hipoglucemias son aspectos a tener en cuenta en el momento de evaluar la relación entre la DM y la fractura de cadera¹⁰. Finalmente, pero igual de importante, es el hecho de que algunas complicaciones de la diabetes, como la neuropatía o la retinopatía, pueden considerarse también factores de riesgo, ya que se asocian a un aumento del riesgo de caídas y por ello pueden comportar una fractura de cadera⁹.

Al interpretar esta revisión sistemática hay que tener en cuenta como fortaleza que la mayoría de los artículos seleccionados corresponden a estudios con muestras de pacientes amplias y con una importante diversidad de países representados. Como limitación debe tenerse en cuenta el hecho de que muchos de los estudios son retrospectivos, de base poblacional o de compañías aseguradoras, con datos suficientes para responder a la pregunta principal de la investigación, pero que al no estar específicamente diseñados para el tópico de la asociación de diabetes con fractura de cadera, en ocasiones los datos recogidos son insuficientes para conocer en profundidad el porqué de esta asociación.

Datos epidemiológicos

En la tabla 1 se muestran los estudios seleccionados que evalúan la asociación entre DM y el riesgo de fractura de cadera. La mayoría de ellos comparan pacientes sin el diagnóstico de DM apareados con pacientes con DM. Los rangos de asociación son en la mayoría de las ocasiones positivos (RR: 12,25 la asociación más consistente para DM1)¹⁴. Sí que en un estudio se ha reportado la no existencia de dicha asociación en un subgrupo de los pacientes (HR: 0,88)²⁶. Se trataba de un investigación realizada en pacientes suecos en que sí existía asociación en los pacientes en tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales (tabla 1), pero no en los pacientes diabéticos sin tratamiento farmacológico, situación que podría traducir una DM leve y con poco tiempo de evolución²⁶.

Factores de riesgo

En los estudios analizados que investigaban los factores de riesgo para fractura de cadera se han identificado numerosos factores que se presentan en la tabla 2. Es importante destacar que aunque, como se ha comentado anteriormente, lo importante es la calidad del hueso del paciente con diabetes, sí que entre adultos mayores con DM2 se ha reportado el hecho de que el tener peores puntuaciones en la DMO del cuello femoral y puntuaciones más altas en el FRAX se asociaba con tener mayor riesgo de fractura de cadera¹⁷.

Tipo de diabetes

Se ha descrito en múltiples investigaciones que el riesgo de fractura de cadera es mayor en los pacientes con DM1 que en los pacientes con DM2^{13,14,23,29,34}. Una de las posibles explicaciones de estas diferencias es el hecho de que una mayor duración temporal de la diabetes conlleva un impacto persistente de la glucemia en la DMO. Otros posibles factores implicados serían la presencia de una mayor pérdida de calcio por la orina y una mayor probabilidad de tener la función renal alterada. Finalmente existirían posibles diferencias fisiopatológicas asociadas al déficit de insulina y a la resistencia a esta en el metabolismo y la estructura ósea^{14,23,25,29}.

Tiempo de evolución de la diabetes mellitus

La duración de la diabetes está asociada a un alto riesgo de fractura de cadera¹¹. La DM debe ser considerada como un factor predictivo de fractura de cadera incluso en los primeros años de la enfermedad después de su diagnóstico^{11,28}. Para pacientes con evolución < 5 años el RR es de 1,4 [1,08-1,82] y en aquellos con evolución > 15 años el RR es mucho más alto (2,66 [2,04-3,47]), por lo tanto a más tiempo de evolución más riesgo³¹. No obstante incluso en pacientes diagnosticados de nuevo y después de una media de seguimiento de solo 2,6 años, ya se ha reportado un riesgo aumentado del 20% para fractura de cadera²⁸. Un estudio de cohortes prospectivo en mujeres posmenopáusicas demostró que las paciente

Tabla 1
Resumen de los hallazgos de los estudios epidemiológicos

Primer autor, año(ref)	Diseño de estudio (n)	Edad	País	Periodo de estudio	Subgrupo DM/Género	Riesgo relativo (95%) IC	Covariables analizadas
Schwartz et al., 2001 ¹¹	Cohortes prospectivo (2.624)	> 64 años	EE. UU.	2 años	DM2 sin insulina/Mujeres	RR DM 1,82; 95%	Edad, IMC, densidad de hueso, nivel de educación, hábitos tóxicos, comorbilidades, uso de hipoglucemiantes.
Lee et al., 2018 ¹³	Cohortes retrospectivo (2.798.309)	65-99 años	EE. UU.	10 años	DM2/Hombres	RR DM2: 1,21	Edad, raza, etnia, IMC, alcohol, tabaco, artritis reumatoide y corticoides
Nicodemus et al., 2001 ¹⁴	Cohortes prospectivo (32.089)	55-69 años	EE. UU.	11 años	DM1 y DM2/Mujeres	RR: DM1: 12,25 RR: DM2 1,70	Edad, IMC, hábitos tóxicos, uso de estrógenos, relación cadera-peso
Ottenbacher et al., 2002 ¹⁵	Cohortes prospectivo (690)	> 64 años	Estados Unidos mexicanos	7 años	DM 2/Mujeres y hombres	HR: DM1 1,57	Edad, IMC, tabaco e ictus
Chen et al., 2008 ¹⁸	Cohortes caso control (500.858)	35 o más años	Taiwán	5 años	DM1 y DM2/ Mujeres y hombres	Según edad y genero	Edad, sexo y nivel de urbanización
Hamilton et al., 2017 ²³	Prospectivo caso control (121-484)	27-58 años	Australia	20 años	DM2 y DM1/ Mujeres y hombres	HR: DM1 7,11	Edad, tratamiento osteoporosis, síntomas depresivos, etnia, tensión arterial, niveles de colesterol, albuminuria e IMC
Hamilton et al., 2017 ²⁴	Prospectivo caso control (1.291-5.159)	Edad media inicio 43 años	Australia	14 años	DM2/Mujeres y hombres	HR DM 1,33	Edad, sexo y comorbilidades
Wallander et al., 2017 ²⁶	Cohortes retrospectivo (429.313)	65-109 años	Suecia	6 años	DM2/Mujeres y hombres	HR insulina 1,24 HR ADO 1,03 HR no tratamiento 0,88	Edad, sexo, altura, peso, nutrición, comorbilidades, insulina vs. antidiabéticos, no tratamiento
Tebé et al., 2018 ²⁷	Cohortes caso control (55.891-103.093)	> 64 años	España	8 años	DM2/Mujeres y hombres	HR: 1,32	Edad, sexo, mortalidad
Martínez-laguna et al., 2015 ²⁸	Cohortes caso-control 58.483-113.448	51-73 años	España	2,6 años	DM2/Mujeres y hombres	HR: 1,20	Edad, género, IMC, creatinina, alcohol, HbA1c, alcohol, tabaco y comorbilidades
Hothersall et al., 2014 ²⁹	Cohortes retrospectivo (21.033)	20-84 años	Escocia	2 años	DM1/DM2 mujeres y hombres	RR DM1: H 3,28 y M 3,54 RR DM2: H 0,97 y M 1,05	IMC, duración diabetes o antidiabéticos
Koh et al., 2010 ³¹	Cohortes prospectivo (63.257)	45-74 años	Singapur	5 años	DM1 y DM2/ mujeres y hombres	RR DM2:1,98	Edad, sexo, hábitos tóxicos, educación, trabajo vigoroso o deportes extremos, calcio en comida, y ACV
Kim et al., 2017 ³³	Cohortes caso-control (17.110-34.220)	> 59 años	Corea	6 años	DM2/Mujeres y hombres	HR 1,73 M HR 1,84 H	Comorbilidades médicas; tratamiento osteoporosis/corticoides orales
Janghorbani et al., 2006 ³⁴	Cohortes retrospectivo (109.983)	34-59 años	Irán	22 años	DM1 y DM2/ Mujeres	RR DM1: 7,1 RR DM2: 1,7	IMC, tabaco, actividad física, menopausia, niveles de calcio, vit D, proteína y tratamiento hormonal sustitutivo
Lipscombe LL et al., 2007 ³⁵	Cohortes prospectivo (197.412)	> 66 años	Canadá	6,1 años	DM2/Mujeres y hombres	HR: H: 1,18 y M: 1,11	Sexo, edad y antidiabéticos

ACV: accidente cerebrovascular; ADO: antidiabéticos orales; DM1: diabetes mellitus 1; DM2: diabetes mellitus 2; H: hombre; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HR: hazard ratio; IMC: índice de masa corporal; M: mujer, RR: riesgo relativo.

Tabla 2
Resumen de los estudios evaluando los factores de riesgo

Primer autor, año (ref)	Diseño de estudio (n)	Edad	País	Periodo de estudio	Subgrupo DM/Género	Factores de riesgo detectados	Variables control
Carbone et al., 2017 ¹²	Cohortes prospectivo (1.536)	65 o más años	EE. UU.	15 años	DM2/Mujeres y hombres	Niveles elevados de actividad DPP4 no se asocian	Niveles de DPP4, edad, raza, género, IMC, tabaco, alcohol, nivel educación, enfermedad cardiovascular
Lee et al., 2018 ¹³	Cohortes retrospectivo (2.798.309)	65-99 años	EE. UU.	10 años	DM2/Hombres	Neuropatía periférica e IC en DM2	Edad, raza, etnia, IMC, alcohol, tabaco, Artritis reumatoide y glucocorticoides
Nicodemus et al., 2001 ¹⁴	Cohortes prospectivo (32.089)	55-69 años	EE. UU.	11 años	DM1 y DM2/Mujeres	Posmenopausia	Edad, IMC, hábitos tóxicos, uso de estrógenos, relación cadera-peso
Ottenbacher et al., 2002 ¹⁵	Cohortes prospectivo (690)	65 o más años	Estados Unidos (mexicanos, americanos)	7 años	DM 2/Mujeres y hombres	Hiper glucemia Toma de insulina	Edad, IMC, tabaco e ictus
Rajpathak et al., 2015 ¹⁶	Caso control (13195)	65 o más años	EE. UU.	3 años	DM2/Mujeres y hombres	Sulfonilureas	Edad, sexo, tratamiento con sulfonilurea
Schwartz et al., 2011 ¹⁷	Cohortes prospectivos (770)	70-79	EE. UU.	10 años	DM2/Mujeres y hombres	Baja DMO y alto FRAX	Edad, raza y uso insulina
Chen et al., 2008 ¹⁸	Cohortes caso control (500.858)	35 o más años	Taiwán	5 años	DM 1 y DM2/ Mujeres y hombres	Ámbito rural Edad según sexo	Presencia de diabetes, edad, sexo y nivel de urbanización
Chiang et al., 2016 ¹⁹	Cohortes retrospectivo (26.501)	50 o más años	Taiwán	2 años	DM2/Mujeres y hombres	Variabilidad glucemia en ayunas	Uso de antidiabéticos, antidepressivos, corticosteroides, Comorbilidades.
Hung et al., 2017 ²⁰	Cohortes retrospectivo (2.588)	65 o más años	Taiwán	8 años	DM2/Mujeres y hombres	Hipoglucemia severa (HR 1,71)	Edad, sexo, comorbilidades, fármacos hipoglucemiantes, osteoporosis y antidepressivos
Li et al., 2015 ²¹	Cohortes retrospectivo (20.025)	65 o más años	Taiwán	7 años	DM2/Mujeres y hombres	HbA1c >9	Edad, género, tabaco, alcohol, hipoglucemiantes, comorbilidades.
Lin et al., 2017 ²²	Caso control retrospectivo (603)	>65 o más años	Taiwán	13 años	DM2/DM1 mujeres y hombre	Tiazolidinediona OR 1,64	Niveles de HbA1c Sexo, edad, antidiabéticos y comorbilidades
Hamilton et al., 2017 ²³	Prospectivo caso control (121-484)	27-58 años	Australia	20 años	DM2 y DM1/ Mujeres y hombres	DM 1 vs. DM2 (HR 5,32)	Edad, tratamiento osteoporosis, síntomas depresivos, etnia, tensión arterial, niveles de colesterol, albuminuria e IMC
Hamilton et al., 2017 ²⁴	Prospectivo caso control (1.291-5.159)	Edad media inicio 43 años	Australia	14 años	DM2/Mujeres y hombres	Sexo femenino, baja DMO, insulina y eGFR < 45 mL/min/1,73 m ²	Edad, sexo y comorbilidades
Miao et al., 2005 ²⁵	Cohortes retrospectivo (24.605)	31 o más años	Suecia	23 años	DM1/Mujeres y hombres	Retinopatía, nefropatía, neuropatía, CV	Edad, sexo y periodo hospitalización
Wallander et al., 2017 ²⁶	Cohortes retrospectivo (429.313)	65-109 años	Suecia	6 años	DM2/Mujeres y hombres	Sexo femenino, uso de insulina, sexo masculino	Edad, sexo, altura, peso, nutrición, comorbilidades
Colhoun et al., 2012 ³⁰	Retrospectivo de datos de prescripción (206.672)	Edad media 65,2 años	Escocia	9 años	DM 1 y 2/Mujeres y hombres	Tiazolidinedionas	Edad, sexo y mes del año

Tabla 2
(continuación)

Primer autor, año (ref)	Diseño de estudio (n)	Edad	País	Periodo de estudio	Subgrupo DM/Género	Factores de riesgo detectados	Variables control
Koh et al., 2010 ³¹	Cohortes prospectivo (63.257)	45-74 años	Singapur	5 años	DM1 y DM2/Mujeres y hombres	Duración de DM RR < 5 años: 1,4 RR > 15 años: 2,66	Edad, sexo, hábitos tóxicos, educación, trabajo vigoroso o deportes extremos, calcio en comida, y ACV
Puar et al., 2012 ³²	Caso control retrospectivo (558-558)	69-85 años	Singapur	5 años	DM2/Mujeres	Hba1c < 7%	Sexo, edad, raza, duración de DM y comorbilidades
Kim et al., 2017 ³³	Cohortes caso-control (17.110-34.220)	> 59 años	Corea	6 años	DM2/ Mujeres y hombres	Sexo femenino, alta 50-64 años Decrece con edad	Comorbilidades médicas; tratamiento osteoporosis/corticoides orales
Janghorbani et al., 2006 ³⁴	Cohortes retrospectivo (109.983)	34-59 años	Irán	22 años	DM1 y DM2/ Mujeres	Larga duración DM2, tratamiento con insulina	DMO, tabaco, actividad física, menopausia, niveles de calcio, vit D, proteína y uso tratamiento hormonal sustitutivo
Oei et al., 2013 ³⁶	Cohortes prospectivo (4.135)	> 55 años	Holanda	12,2 años	DM2/Mujeres y hombres	Hiperglucemia mal controlada	Sexo, edad, altura, peso, IMC, DMO, grosor cortical en cadera
Starup-Linde et al., 2017 ³⁷	Cohortes retrospectivo (5.244)	> 18 años	Dinamarca	5,5 años	DM2/Mujeres y hombres	Sulfonilureas, glitazonas e hipoglucemia	DM2, uso de ADO, glucocorticoides, pancreatitis

ACV: accidente cerebrovascular; ADO: antidiabéticos orales; CV: cardiovascular; DMO: densidad mineral ósea; DM1: diabetes mellitus 1; DM2: diabetes mellitus 2; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; FRA: fracaso renal agudo; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardíaca; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio.

con DM1 tenían un riesgo 12,25 veces [5,05-29,73] más que sin DM1, y con DM2 1,70 veces [1.21-2,38] más que las sin DM2¹⁴.

Complicaciones de la diabetes mellitus

Los pacientes con DM presentan un riesgo mayor de caídas que pueden conllevar fracturas por fragilidad como la fractura de cadera⁹. Las causas son multifactoriales como la retinopatía diabética, que puede conducir a una disminución de la agudeza visual o ceguera, la neuropatía periférica con alteraciones de la marcha y/o del equilibrio y los episodios de hipoglucemia, entre otros^{9,11,16,25}. También se ha asociado un mayor riesgo de fractura de cadera a la presencia de nefropatía diabética^{24,25}.

Control glucémico

Un estudio investigó el riesgo de fractura de cadera en pacientes con DM2 según los niveles de HbA1c, concluyendo que niveles de HbA1c > 9% se correlacionaban con un riesgo aumentado de fractura de cadera (24-31%)²¹. De forma similar, Oei et al.³⁶ demostraron que los pacientes diabéticos con un mal control glucémico (definido como tener una HbA1c ≥ 7,5%) asociaban un mayor riesgo de fractura respecto a los diabéticos bien controlados, a pesar de tener valores más altos en la DMO (1,1-5,6%) y una cortical femoral más gruesa (4,6-5,6%) pero con cuellos femorales más estrechos (-1,2 a -1,8%).

Por otro lado, Puar et al.³² reportan que una HbA1c < 7% también puede ser un factor de riesgo importante en la fractura de cadera en pacientes adultos. Así un control glucémico muy estricto puede ser factor de riesgo para ocasionar caídas probablemente por la asociación con hipoglucemias³². Se ha reportado también la asociación

entre tener hipoglucemia severa y el riesgo de fractura de cadera (HR: 1.71 [1.35-2.16])²⁰. Es importante comentar que el tener un alto coeficiente de variabilidad en los niveles de glucosa en ayunas también se ha asociado a mayor riesgo de fractura de cadera¹⁹.

Edad

La edad es uno de los factores más importantes demostrados de asociación en los trabajos revisados^{18,33}, en parte por la posible asociación con mayor duración de la DM, y en parte por su asociación con una posible mayor pérdida ósea. En algunos de ellos también se demuestra un efecto significativo en el riesgo de fractura de cadera en pacientes jóvenes, con edades entre 35-54 años y 50-64 años, aumentado el doble y el triple en hombres y mujeres respectivamente comparado con el grupo control¹⁸. Sin embargo en un estudio realizado en Taiwán en los hombres diabéticos mayores de 74 años y en las mujeres mayores de 84 años el riesgo de fractura de cadera fue similar al grupo control¹⁸.

Sexo femenino

Las fracturas en la población general son más comunes en las mujeres que en los hombres, lo cual refleja la habitual menor DMO subyacente, con una rápida pérdida de hueso que ocurre durante y después de la menopausia⁴⁰. Así, algunas investigaciones demuestran que el sexo femenino es un factor de riesgo muy importante, con mayor riesgo de fractura al ser mujer y diabética, especialmente posmenopáusica¹⁴. Las mujeres con DM deberían beneficiarse especialmente de estrategias para evitar fracturas^{11,14,18,24,26,33}.

Al analizar las causas se ha hipotetizado que las pacientes en edad menopáusica con diabetes recibían en menor porcentaje

terapia hormonal sustitutiva que aquellas que no tenían diabetes y por ello presentaban mayor incidencia de fractura de cadera, ya que la terapia hormonal podría disminuir el riesgo de fractura. Sin embargo, la asociación positiva entre la diabetes y la fractura de cadera se mantuvo incluso después del ajuste de recibir tratamiento hormonal sustitutivo³⁴.

A pesar de esta mayor asociación en mujeres, es evidente que también es importante evaluar el riesgo de fracturas osteoporóticas en varones con DM2¹³, ya que también tienen riesgo aumentado y hay una tendencia a ser subdiagnosticados y poco tratados para la osteoporosis^{33,35}.

Lugar y país de residencia

Se ha demostrado que el lugar de residencia (urbano o rural) se asocia de manera significativa con el riesgo de fractura de cadera, existiendo un riesgo moderadamente más elevado en aquellos que viven en zonas rurales, independientemente del tipo y duración de la diabetes¹⁸.

Respecto al país de residencia, las investigaciones demuestran una evidencia epidemiológica de un mayor riesgo de fractura de cadera en aquellos individuos con DM1 que viven en el nordeste de Europa comparados con el sudeste de Europa. Factores como la ingesta de calcio, la exposición a la luz solar, niveles de vitamina D, el tabaquismo, el consumo de alcohol o los niveles de actividad física pueden influir^{38,39}.

Obesidad

La obesidad está íntimamente relacionada con la DM2 por la resistencia insulínica que conlleva. Aunque, por otro lado, la obesidad se asocia a mayores niveles de estrógenos, que pueden proteger de la osteoporosis y por tanto disminuir el riesgo de fractura de cadera entre las mujeres obesas^{0,24,40}. A pesar del aparente efecto protector de la obesidad, en varios análisis se ha evidenciado que la DM2 aumenta el riesgo de fractura de cadera independientemente de la obesidad^{31,33}.

Actividad de la dipeptidil peptidasa-4

La dipeptidil peptidasa-4 es una proteína que actúa degradando las hormonas incretinas como el polipéptido inhibidor gástrico y el péptido similar al glucagón tipo 1, que se relacionan con la ingesta de alimentos y que estimulan la secreción de insulina por el páncreas y la disminución de los niveles plasmáticos de glucosa. Una investigación valoró su actividad y evidenció que no hay asociación entre la actividad de la dipeptidil peptidasa-4 y un mayor riesgo de fractura de cadera¹².

Fármacos: tiazolidinedionas (glitazonas), sulfonilureas e insulina

Tiazolidinedionas (glitazonas)

Las glitazonas (tiazolidinedionas) actúan uniéndose y activando la molécula PPAR gamma (receptor de proxisoma-proliferador-activado gamma) teniendo como resultado la disminución de la resistencia a la insulina³⁰, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición gluconeogénesis hepática). Existen datos sobre la asociación de estos fármacos con la fractura de cadera^{22,30}. Un estudio realizado en Escocia evidencia este efecto en ambos sexos, siendo el riesgo similar tanto con pioglitazona como con rosiglitazona³⁰. Los autores concluyen que existe un 18% de aumento en fractura de cadera por año de exposición a tiazolidinedionas acumulado. En el mismo estudio no hubo evidencia de riesgo acumulado a la exposición de otros fármacos como sulfonilureas o metformina³⁰. Otra investigación

similar concluye que el uso de tiazolidinedionas está asociado con un aumento del riesgo de fractura de cadera en personas taiwanesas mayores con DM2 del 64%, sobre todo en función de la dosis²². En un estudio reciente danés también se confirmó que el uso de glitazonas en los últimos 90 días se asociaba a fractura de cadera (HR: 2,07)³⁷.

Sulfonilureas

En un estudio con una base de datos de una aseguradora evaluando a pacientes ancianos diagnosticados de DM2, la mayoría de los cuales habían sido tratados con sulfonilureas, se evidenció que aunque la fractura de cadera no fue algo común entre estos ancianos (1,7%), los participantes que fueron tratados con sulfonilureas fueron más propensos a presentar fractura de cadera (OR: 1,46) en comparación con aquellos que no las tomaban. El efecto estuvo probablemente asociado a eventos hipoglucémicos y fue de similar magnitud en ambos géneros¹⁶. Starup Linde et al.³⁷ también evidencian esta asociación con el uso de sulfonilureas en los 90 días previos en Dinamarca. En otros estudios no se ha confirmado esta asociación³⁰.

Insulina

La asociación de toma de insulina y fractura de cadera en pacientes diabéticos ha sido evidenciada en pacientes mexicanos americanos (Texas), australianos y suecos entre otros países^{15,24,26}. Esta asociación probablemente sea multifactorial en pacientes con un posible diagnóstico temprano de la DM, o con un difícil control metabólico, o con episodios de episodios de hipoglucemia, o con complicaciones asociadas con riesgo de caídas y fractura de cadera como la retinopatía diabética²⁵.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que se han demostrado algunas propiedades anabólicas de la insulina en el hueso, a través de la estimulación de la diferenciación de los osteoblastos. El papel de la insulina en esta relación sigue siendo incierto⁴¹ y así Janghorbani et al.³⁸ no han demostrado evidencias de aumento de riesgo en los pacientes en tratamiento con insulina. Realmente el tratamiento con insulina puede indicar un proceso más severo y grave de la enfermedad en lugar de ser un factor de riesgo para la fractura de cadera³⁸.

Conclusión

En definitiva, nuestra revisión sistemática ha evidenciado que la diabetes, tanto tipo 1 como 2, se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera. El efecto es superior en la DM1 principalmente debido a la mayor duración de la enfermedad. Se han descrito múltiples factores que influyen en ambos tipos de DM, como pueden ser el sexo femenino, la mayor edad, las hipoglucemias, el mal control de la glucemia o algunos fármacos entre los más destacados. Un mejor conocimiento de los mecanismos entre DM y fractura de cadera puede ayudar a desarrollar terapias que sean beneficiosas para el paciente con DM, prevenir sus complicaciones y aumentar su calidad de vida.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido por igual en:

1. Concepción y diseño del manuscrito.
2. Recogida de datos.
3. Análisis e interpretación de los datos.
4. Redacción, revisión, aprobación del manuscrito remitido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Soriguier F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
2. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp*. 2018;218:74–88.
3. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23:2239–56.
4. Gulcelik NE, Bayraktar M, Caglar O, Alpaslan M, Karakaya J. Mortality after hip fracture in diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119:414–8.
5. Molina Hernández MJ, González de Villaumbrosia C, Martín de Francisco de Murga E, Alarcón Alarcón T, Montero-Fernández N, Illán J, et al. Registro de fracturas de cadera multicéntrico de unidades de Ortopediátrica de la Comunidad Autónoma de Madrid. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54:5–11.
6. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1988;318:1315–21.
7. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, Cao X, Wan C, Chen D, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010;142:309–19.
8. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:455–68.
9. Formiga F, Chivite D, Ruiz D, Navarro M, Perez Castejon JM, Duaso E, et al. Clinical evidence of diabetes mellitus end-organ damage as risk factor for falls complicated by hip fracture: A multi-center study of 1225 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109:233–7.
10. Hamann C, Kirschner S, Gunther KP, Hofbauer LC. Bone, sweet bone—osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:297–305.
11. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:32–8.
12. Carbone LD, Buzkova P, Fink HA, Robbins JA, Bethel M, Isaacs CM, et al. Association of DPP-4 activity with BMD, body composition, and incident hip fracture: The Cardiovascular Health Study. *Osteoporos Int*. 2017;28:1631–40.
13. Lee RH, Sloane R, Pieper C, Lyles KW, Adler RA, van Houtven C, et al. Clinical fractures among older men with diabetes are mediated by diabetic complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:281–7.
14. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2001;24:1192–7.
15. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Goodwin JS, Markides KS. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M648–53.
16. Rajpathak SN, Fu C, Brodovicz KG, Engel SS, Lapane K. Sulfonylurea use and risk of hip fractures among elderly men and women with type 2 diabetes. *Drugs Aging*. 2015;32:321–7.
17. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX Score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305:2184–92.
18. Chen HF, Ho CA, Li CY. Increased risks of hip fracture in diabetic patients of Taiwan: A population-based study. *Diabetes Care*. 2008;31:75–80.
19. Chiang JJ, Li TC, Li C, Liu CS, Meng NH, Lin WY, et al. Visit-to-visit variation of fasting plasma glucose is a predictor of hip fracture in older persons with type 2 diabetes: The Taiwan Diabetes Study. *Osteoporos Int*. 2016;27:3587–97.
20. Hung YC, Lin CC, Chen HJ, Chang MP, Huang KC, Chen YH, et al. Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: A nationwide population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2017;28:2053–60.
21. Li CI, Liu CS, Lin WY, Meng NH, Chen CC, Yang SY, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: A competing risk analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study: Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1338–46.
22. Lin HF, Liao KF, Chang CM, Lin CL, Lin CH, Lai SW. Use of thiazolidinediones and risk of hip fracture in old people in a case-control study in Taiwan. *Medicine*. 2017;96:e7712.
23. Hamilton EJ, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Risk and associates of incident hip fracture in type 1 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;134:153–60.
24. Hamilton E, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Influence of premature mortality on the link between type 2 diabetes and hip fracture: The Fremantle Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:551–9.
25. Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: A population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care*. 2005;28:2850–5.
26. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 diabetes and risk of hip fractures and non-skeletal fall injuries in the elderly: A study from the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO): Type 2 diabetes and hip fracture risk in the elderly. *J Bone Miner Res*. 2017;32:449–60.
27. Tebé C, Martínez-Laguna D, Moreno V, Cooper C, Díez-Pérez A, Collins GS, et al. Differential mortality and the excess rates of hip fracture associated with Type 2 Diabetes: Accounting for competing risks in fracture prediction matters. *J Bone Miner Res*. 2018;33:1417–21.
28. Martínez-Laguna D, Tebe C, Javaid MK, Nogue X, Arden NK, Cooper C, et al. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: A population-based matched cohort study. *Osteoporos Int*. 2015;26:827–33.
29. Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, Ahmed SF, Cleland S, Leese GP, et al. Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: A national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1054–60.
30. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay RS, et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia*. 2012;55:2929–37.
31. Koh WP, Wang R, Ang LW, Heng D, Yuan JM, Yu MC. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care*. 2010;33:1766–70.
32. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, Xu Y, Chen YT, Choo AM, et al. Association between glycaemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1493–7.
33. Kim SH, Kim YM, Yoo JS, Choe EY, Kim TH, Won YJ. Increased risk of hip fractures in Korean patients with type 2 diabetes: A 6-year nationwide population-based study. *J Bone Miner Metab*. 2017;35:623–9.
34. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2006;29:1573–8.
35. Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: A population-based study. *Diabetes Care*. 2007;30:835–41.
36. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GHS, Castano-Betancourt MC, Estrada K, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: The Rotterdam Study. *Diabetes Care*. 2013;36:1619–28.
37. Starup-Linde J, Gregersen S, Frost M, Vestergaard P. Use of glucose-lowering drugs and risk of fracture in patients with type 2 diabetes. *Bone*. 2017;95:136–42.
38. Janghorbani M, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166:495–505.
39. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: New insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:159–73.
40. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19:399–428.
41. Torres-Costoso A, Pozuelo-Carrascosa DP, Álvarez-Bueno C, Ferri-Morales A, Miota Ibarra J, Notario-Pacheco B, et al. Insulin and bone health in young adults: The mediator role of lean mass. *PLoS One*. 2017;12:e0173874.