

## Biomarcadores de consolidación ósea en diabetes mellitus tipo 2: revisión sistemática

Biomarkers of bone consolidation in diabetes mellitus type 2: systematic review

Hanna S. Varela-Leyva<sup>1</sup>, Ana Domínguez-Merino<sup>2</sup>, Francisco J. Martínez-Fernández<sup>2</sup>, José M. Lobato-Jiménez<sup>3</sup>

\*Correo-e autor de correspondencia: [hannasamantha.varela@upaep.edu.mx](mailto:hannasamantha.varela@upaep.edu.mx)

<sup>1</sup>Médico pasante, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. 21 Sur St. #1103, Barrio de Santiago. Puebla, Puebla.

<sup>2</sup>Estudiante de 9.º semestre de la Licenciatura de Medicina. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. 21 Sur St. #1103, Barrio de Santiago. Puebla, Puebla.

<sup>3</sup>Estudiante de 4.º semestre de la Licenciatura de Medicina. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. 21 Sur St. #1103, Barrio de Santiago. Puebla, Puebla.

### RESUMEN

Los biomarcadores de consolidación ósea (BTM) son un tema relevante en la investigación científica debido a su impacto sistémico, relacionando de forma estrecha la salud ósea con los niveles de BTM y la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). **Objetivo:** Analizar la correlación entre la resistencia a la insulina y los niveles de BTM en pacientes con DM2 mediante una revisión bibliográfica. **Método:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo los criterios PRISMA 2020. **Resultados:** Se evaluaron 10 estudios que exploraron la relación entre los BTM y la DM2. Los resultados indican que la DM2 se asocia consistentemente con niveles reducidos de BTM y una disminución significativa en la densidad ósea ( $p < 0.001$ ), evidenciando un impacto negativo. Asimismo, los niveles elevados de osteocalcina (OC) se vinculan con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (OR 1.35,  $p = 0.014$ ) en esta población. **Conclusiones:** En conjunto, la revisión realizada evidencia que la DM2 altera la actividad de los BTM, lo cual podría llevar a desarrollar enfermedad ósea por diabetes que se relaciona con complicaciones óseas como osteopenia, osteoporosis y fracturas entre otros. Por otro lado, la alteración en los niveles de BTM puede incrementar el riesgo cardiovascular. Se requieren más estudios que muestren las complicaciones que presentan las personas con DM2 con alteración en la actividad de los BTM.

*Palabras clave:* endocrinología, hueso, biomarcadores

## ABSTRACT

Bone Turnover Markers (BTM) have become a relevant topic in scientific research due to their impact at a systemic level, closely relating bone health to BTM levels and type 2 diabetes mellitus (DM2). **Objective:** To examine the correlation of insulin resistance on BTM levels in patients with DM2 in the literature. **Method:** A systematic review was conducted based on the PRISMA 2020 guidelines. **Results:** 10 studies that explored the relationship between BTM and DM2 were evaluated. The results consistently show that T2DM is associated with reduced levels of BTM, as well as decreased bone density ( $p < 0.001$ ); which poses a negative impact on bone health. Furthermore, elevated osteocalcin (OC) levels are reported to be associated with a higher risk of cardiovascular disease (OR 1.35,  $p = 0.014$ ) in this population. **Conclusions:** Overall, the evidence suggests that DM2 not only reduces BTM activity, but may also exacerbate the risk of vascular and bone complications, thereby highlighting the need for further studies to improve treatment and prevention strategies.

*Keywords:* endocrinology, bone, biomarkers

## Introducción

Los biomarcadores de consolidación ósea (BTM), principalmente la osteocalcina (OC) y el péptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP), son un tema relevante en la investigación científica debido a su impacto sistémico. La OC, que es la proteína no colágena más abundante del hueso, es sintetizada por los osteoblastos; se encarga de regular la calidad ósea y el metabolismo de la glucosa en el páncreas, y de la síntesis de testosterona y desarrollo de masa muscular.<sup>1</sup> De igual forma, el P1NP es producido por los osteoblastos y es esencial para la adecuada síntesis de fibras de colágeno en el hueso. En diversos estudios, los niveles de estos biomarcadores disminuyen en presencia de niveles elevados de glucosa en sangre<sup>2</sup>, lo cual afecta directamente la microarquitectura ósea. Lo anterior establece que la formación y calidad ósea tienen una relación estrecha con el metabolismo de la glucosa e insulina. Por lo tanto, niveles altos de glucosa e insulina, como en diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), alteran los niveles de BTM y esto impacta directamente en el metabolismo óseo, debido a una deficiente regeneración ósea.<sup>3</sup>

En esta revisión sistemática se examinó la relación de los BTM con la DM2 y sus complicaciones. La DM2 es una enfermedad crónico-degenerativa con alta prevalencia e incidencia en México, considerada un problema de salud pública. Factores como su diagnóstico tardío, el mal apego a tratamiento, sedentarismo y dietas ricas en grasas saturadas y alimentos procesados afectan negativamente el bienestar de la población. Estas condiciones aceleran la historia natural de la enfermedad, lo que conlleva a manifestaciones sistémicas significativas; no obstante, continuamente se ignora o menosprecia el daño que causa la DM2 en la salud ósea.

La interacción entre la glucosa y el metabolismo óseo es compleja y no está completamente esclarecida. La literatura describe que la hiperglucemia crónica induce la glucosilación no enzimática del colágeno, lo que implica cambios en las propiedades mecánicas del hueso, alteraciones de la propia la mineralización y microdaños en la arquitectura ósea.<sup>4,5</sup>

El objetivo principal de esta revisión sistemática es analizar la relación entre los BTM y la DM2 mediante una evaluación exhaustiva de la literatura científica. En la actualidad, los BTM se emplean ampliamente para evaluar y predecir alteraciones en el metabolismo óseo. La evidencia indica que los pacientes con un metabolismo óseo más activo presentan una menor prevalencia de resistencia a la insulina y una mejor función de las células beta pancreáticas.<sup>5</sup> Esto destaca la relevancia de comprender el impacto de enfermedades crónico-degenerativas, como la DM2, en la osteoinmunología y en las complicaciones asociadas, tales como alteraciones metabólicas y óseas.

El efecto perjudicial de la DM2 sobre la capacidad regenerativa del hueso ha sido documentado a nivel celular, molecular y biomecánico.<sup>6</sup> Este efecto incluye el aumento de la osteoclastogénesis, la inflamación crónica y la dificultad para regular la inflamación una vez iniciada. Como consecuencia, la presencia de estos cofactores genera un desequilibrio en la actividad de los osteoblastos y osteoclastos, estrechamente asociado a enfermedades crónicas que causan estrés oxidativo y la acumulación de productos finales de la glicosilación (AGEs), lo que provoca una disfunción osteometabólica importante.<sup>7</sup>

Por su parte, Sun *et al.* describen cómo el ambiente hiperglucémico puede dificultar la diferenciación osteoblástica e inhibir la expresión de OC y otros genes implicados en la maduración de los osteoblastos.<sup>8</sup> Este estudio argumenta que la DM2 no solo altera el metabolismo de los carbohidratos, sino que también tiene implicaciones significativas en la salud ósea, con un énfasis particular en los marcadores bioquímicos. La DM2 induce niveles elevados de AGEs, citocinas proinflamato-

rias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 6 (IL-6), además de mediadores oxidativos por medio del factor nuclear kB (NF-kB). Estos marcadores se incrementan en pacientes con obesidad y diabetes, lo que resulta en el deterioro de las propiedades biomecánicas del hueso, una disminución de la masa ósea, una mineralización deficiente y la inhibición de la formación del hueso, aumentando así el riesgo de fractura.

La OC y el P1NP son marcadores de regulación de formación y resorción ósea, sin embargo, la OC se ha estudiado más en DM2 por su papel en la regulación del metabolismo de la glucosa y sensibilidad de la insulina.<sup>8</sup> Kaushik *et al.* (2020) reportaron niveles séricos reducidos de estos biomarcadores en un grupo de pacientes con diabetes en comparación con el grupo control de sujetos sanos (casos y controles),<sup>9</sup> esto se traduce en un metabolismo óseo más bajo en pacientes con desequilibrio metabólico de los carbohidratos, el cual comienza a producirse desde la fase de prediabetes. Cabe destacar que la mayoría de los estudios previos muestran evidencia en relación con la disminución significativa de los BTM en pacientes con DM2 en comparación con los controles. Por otro lado, los niveles séricos de  $\beta$ -CrossLaps ( $\beta$ -CTX), una molécula que es liberada al torrente sanguíneo durante la resorción ósea, fueron parecidos en ambos grupos;<sup>10</sup> lo cual indica que la DM2 es un factor de riesgo para el aumento de la resorción ósea, que se puede traducir en osteopenia, osteoporosis y alteraciones en la consolidación ósea; todo esto puede causar un aumento en la incidencia de fracturas y complicaciones en la consolidación, como la pseudoartrosis. Las concentraciones séricas de OC permiten dar seguimiento clínico de los cambios óseos en la DM2, mientras que la P1NP se presenta como el marcador más sen-

sible de formación ósea. Con la sensibilidad y especificidad de estos BTM, se puede proporcionar un valor pronóstico para la detección temprana de complicaciones en el tratamiento de fracturas en pacientes con DM2.<sup>9,10,11</sup>

La heterogeneidad de los resultados y la falta de consenso en la literatura subrayan la necesidad de una revisión sistemática exhaustiva para sintetizar y evaluar críticamente la evidencia disponible.

### **Materiales y métodos**

Se consultaron los metabuscadores PubMed, EBSCO y Google Académico. Se utilizaron las siguientes palabras clave en inglés: 'bone biomarkers', 'chronic disease', 'osteocalcin', 'diabetes type 2', 'bone resorption' y 'bone disease'. Se aplicaron como criterios de inclusión estudios enfocados en biomarcadores óseos (BTM) que proporcionaran datos cualitativos y cuantitativos relacionados con la DM2, síndrome metabólico u obesidad. Además, se incluyeron únicamente artículos originales con diseño observacional (cohorte, casos y controles, y estudios transversales) e investigaciones clínicas primarias que analizaran la asociación entre biomarcadores de consolidación ósea y diabetes *mellitus* tipo 2. Se consideraron publicaciones con datos cualitativos de biomarcadores séricos de formación ósea (osteocalcina [OC], propéptido aminoterminal del procolágeno

tipo 1 [P1NIP], y resorción ósea  $\beta$ -CrossLaps [ $\beta$ -CTX], fosfatasa alcalina ósea [BSAP], N-Telopéptido urinario). Se incluyeron estudios publicados entre 2020 y 2024 con muestras representativas de pacientes con DM2, excluyendo aquellos que analizaran alteraciones óseas en el contexto de otras patologías, como enfermedad renal crónica o trastornos endocrinos distintos a la DM2. Por otro lado, solo se seleccionaron artículos en los que los biomarcadores fueran medidos mediante técnicas de laboratorio estandarizadas y reconocidas (ELISA, electro quimiluminiscencia, espectrofotometría). Se excluyeron revisiones narrativas, metanálisis, estudios en modelos animales y aquellos que no proporcionaran medidas de asociación o significancia estadística entre los biomarcadores y la DM2.

Inicialmente, se identificaron 487 artículos en los metabuscadores mencionados. De estos, se eliminaron 10 por ser duplicados. Posteriormente, se revisaron los títulos y resúmenes, excluyéndose 431 artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión. Los 46 artículos restantes fueron evaluados a través de una lectura detallada, tras la cual, se excluyeron 36 que no cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, se seleccionaron 10 artículos que cumplieran con todos los criterios establecidos (Tabla 1).

## Resultados

**Tabla 1.** Hallazgos principales de los artículos seleccionados

ID	Autor	BTM estudiado	Condiciones (población)	Principales hallazgos
1	Guo <i>et al.</i> (2021) [5].	P1NP y OC.	China.  5277 participantes en el estudio (entre 18 y 99 años de edad).  Pacientes con resistencia a la insulina.	Analizaron la relación entre los BTM (P1NP y OC) y la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Se encontró una asociación negativa significativa entre HOMA-IR (Modelo de Evaluación de la Homeostasis para la Resistencia a la Insulina) y P1NP (b = -7.340, IC 95 %: -9.130, -5.550, p < 0.001) y OC (b = -2.885, IC 95 %: -3.357, -2.412, p < 0.001). Además, observaron una asociación positiva significativa entre HOMA-%β y P1NP (b = 6.951, IC 95 %: 5.300, 8.602, p < 0.001) y OC (b = 1.361, IC 95 %: 0.921, 1.800, p < 0.001).
2	Starup-Linde <i>et al.</i> (2021) [2].	P1NP	Dinamarca.  100 participantes con DM2 y 100 controles distribuidos por edad y género.	Se llevó a cabo un estudio clínico primario en el que se encontró que la DM2 está asociada con niveles reducidos de marcadores de formación ósea, en comparación con individuos sin DM2. Analizaron los niveles de P1NP en relación con el índice de masa corporal (IMC), hemoglobina glucosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas. Encontraron que el IMC se asoció significativamente con P1NP en personas con DM2 (0.84 ng/ml, IC 95 %: 1.7; -0.03, p < 0.05).
3	Zeng <i>et al.</i> (2020) [18].	OC	China.  5169 participantes.  DM2.	En este estudio se identificó que la DM2 mostró una fuerte asociación con niveles reducidos de OC en suero, con un efecto estimado de -0.23 unidades de desviación estándar por cada incremento unitario en el logaritmo natural del OR (odds ratio) de DM2 (β = -0.23, IC 95 %: -0.35, -0.11, p < 0.001). La randomización mendeliana sugirió una relación causal entre la DM2 y la reducción de la OC sérica (OR = 1.10, IC 95 %: 1.07, 1.14, p < 0.001).

ID	Autor	BTM estudiado	Condiciones (población)	Principales hallazgos
4	Zhao <i>et al.</i> (2020) [21].	25OHD OC	China.  240 pacientes  DM2 y resistencia a la insulina.	<p>Los pacientes con HbA1c &lt; 7 % presentaron niveles promedio de 25OHD de 21.37 ng/mL, mientras que aquellos con HbA1c entre 7-9 % y <math>\geq</math> 9 % presentaron niveles significativamente más bajos de 18.02 ng/mL y 16.31 ng/mL, respectivamente.</p> <p>Se observaron niveles de OC de 14.69 ng/mL en pacientes con HbA1c &lt; 7 %, en comparación con 11.93 ng/mL y 10.99 ng/mL en los grupos con HbA1c de 7-9 % y <math>\geq</math> 9 %, respectivamente.</p> <p>Correlación: Hubo una correlación negativa significativa entre HbA1c y 25OHD (<math>r = -0.200</math>, <math>p = 0.002</math>) y entre HbA1c y OC (<math>r = -0.183</math>, <math>p = 0.005</math>).</p> <p>Modelos de regresión: HbA1c <math>\geq</math> 9 % fue un factor de riesgo independiente para niveles bajos de 25OHD y OC, incluso después de ajustar por factores de confusión.</p>
5	Kaushik <i>et al.</i> (2020) [9].	P1NP, OC, ALP y 25OHD.	India.  100 casos y 100 controles de mujeres posmenopáusicas con DM2.	<p>Este estudio se centró en analizar los niveles de marcadores de recambio óseo, específicamente el P1NP y la OC, en mujeres posmenopáusicas con DM2 en comparación con mujeres posmenopáusicas saludables. P1NP: en las mujeres con DM2, los niveles de P1NP fueron significativamente más bajos que en las mujeres saludables (media de 37.59 ng/mL vs. 52.14 ng/mL, <math>p &lt; 0.0001</math>). OC: se observó una disminución significativa en los niveles de OC en mujeres con DM2 en comparación con el grupo control (15.64 ng/mL vs. 21.85 ng/mL, <math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <p>Relación con el IMC: las mujeres con DM presentaron un IMC significativamente más alto (27.96 kg/m<sup>2</sup> vs. 24.45 kg/m<sup>2</sup>, <math>p &lt; 0.0001</math>). 25OHD: los niveles de 25OHD fueron más bajos en el grupo de pacientes con DM2 en comparación con el grupo control (15.96 ng/mL vs. 26.74 ng/mL, <math>p &lt; 0.0001</math>). HbA1c y ALP: las mujeres con DM2 mostraron niveles elevados de HbA1c (6.94 % vs. 5.57 %, <math>p &lt; 0.0001</math>) y fosfatasa alcalina (ALP) (84.52 U/l vs. 76.28 U/l, <math>p &lt; 0.0008</math>), en comparación con el grupo control.</p>

ID	Autor	BTM estudiado	Condiciones (población)	Principales hallazgos
6	Maddaloni <i>et al.</i> (2023) [30].	OC, osteopontina y osteoprotegerina	Italia.  2327 participantes (1124 hombres y 1203 mujeres)  DM2.	Este estudio analizó la asociación de OC, osteoprotegerina y osteopontina con la enfermedad cardiovascular y retinopatía en 848 personas con DM2. Se encontró que la OC estaba asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (OR 1.35, IC 95 %: 1.06–1.72, p = 0.014). Tanto la osteoprotegerina como la osteopontina mostraron una asociación significativa con la retinopatía diabética (OR 1.25, p = 0.047 y p = 0.022, respectivamente).
7	Li <i>et al.</i> (2022) [31].	N-terminal OC (N-MID), β-CTX (Beta-Cross Laps) y P1NP	China.  1520 pacientes. DM2.	Este estudio analizó los niveles de BTMs mediante inmunoensayo, y se evaluaron el grosor íntima-media carotídeo y la presencia de placas carotídeas (CAP) mediante ultrasonido. Niveles de N-MID, P1NP y β-CTX: se observaron niveles significativamente más bajos de estos marcadores en el grupo con CAP en comparación con el grupo sin CAP. Asociaciones: N-MID y P1NP: se asociaron inversamente con la glucosa en ayunas, HOMA-IR, proteína C reactiva (CRP), estimada tasa de filtración glomerular (eGFR) y triglicéridos. β-CTX: se asoció negativamente con los triglicéridos. N-MID: se identificó como un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis carotídea (OR = 0.958; IC del 95 % = 0.926 – 0.991; P = 0.013). Odds Ratios: el OR para la presencia de CAP con un nivel reducido de N-MID fue de 0.958 (IC del 95 % = 0.926–0.991; P = 0.013). P-Values: la asociación entre N-MID y P1NP con HOMA-IR, CRP, eGFR, y triglicéridos tuvo un P < 0.05. β-CTX tuvo una asociación negativa con los triglicéridos, también con un P < 0.05.



ID	Autor	BTM estudiado	Condiciones (población)	Principales hallazgos
8	Sun <i>et al.</i> (2023) [8].	P1NP, OC y $\beta$ -CTX.	China.  1148 participantes.  DM2.	Este estudio analizó la correlación entre el índice triglicéridos-glucosa (TyG-BMI) y los marcadores de recambio óseo en pacientes con DM2. Niveles de OC: los pacientes con valores más altos de TyG-BMI presentaron niveles significativamente más bajos de OC, con una media de 14.3 ng/mL en el cuartil más bajo frente a 9.7 ng/mL en el cuartil más alto. Niveles de P1NP: de forma similar, el P1NP disminuyó de 45.6 ng/mL en el cuartil más bajo a 33.4 ng/mL en el cuartil más alto. Niveles de $\beta$ -CTX: $\beta$ -CTX mostró una reducción de 0.32 ng/mL a 0.24 ng/mL del cuartil más bajo al más alto. Correlaciones: el TyG-BMI se correlacionó negativamente con OC ( $r = -0.283$ , $p < 0.001$ ), P1NP ( $r = -0.265$ , $p < 0.001$ ), y $\beta$ -CTX ( $r = -0.198$ , $p < 0.001$ ). Modelos de Regresión: TyG-BMI fue un predictor independiente de niveles bajos de OC y P1NP en los análisis multivariantes, con un OR de 1.35 (IC del 95 %: 1.19–1.54, $p < 0.001$ ) para OC y un OR de 1.28 (IC del 95 %: 1.12–1.46, $p < 0.001$ ) para P1NP.
9	Nicola (2020) [32].	OC y P1NP	Italia.  690 participantes (223 con fracturas)  Fracturas; DM2.	Este estudio evaluó la relación entre los BTMs y el riesgo de fractura en pacientes con DM2. A pesar de que estos pacientes suelen tener una mayor densidad mineral ósea (BMD), presentan un riesgo elevado de fracturas. Asociaciones en personas sin DM2: En este grupo, un aumento del 20 % en CTX se asoció con un aumento del 10 % en el riesgo de fractura (HR = 1.10, IC del 95 %: 1.01-1.19, $p = 0.03$ ). Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre los niveles de OC o P1NP y el riesgo de fractura en este grupo. Personas con DM2: no se encontraron asociaciones significativas entre los BTMs y el riesgo de fractura en los pacientes con DM2 (HR para CTX = 0.98, IC del 95 %: 0.88-1.09, $p = 0.70$ ).
10	Zhu <i>et al.</i> (2021) [33].	Fosfatasa alcalina ósea y N-telopéptido urinario	Estados Unidos.  2327 participantes  Resistencia a la insulina.	Investigaron la asociación entre la BSMAP (fosfatasa alcalina específica del hueso sérico) y la DMO (densidad mineral ósea) lumbar. Encontraron una asociación negativa significativa entre BSAP y DMO lumbar en diferentes modelos multivariantes de regresión lineal, con valores de $\beta$ que oscilaron entre -0.0019 y -0.0030 ( $p < 0.001$ ). La asociación negativa también se observó para el N-telopéptido urinario en varios modelos y estratos de género.



## Discusión

La formación y resorción del hueso son procesos fisiológicos del organismo cuyo equilibrio marca la homeóstasis ósea, la cual es mediada por dos tipos celulares: osteoblastos y osteoclastos.<sup>12</sup> Los BTM se han utilizado para estudiar la salud ósea, siendo así BSAP, la OC y el P1NP los principales marcadores de formación ósea.<sup>13</sup> En esta revisión sistemática, se analizaron los resultados de 10 estudios que exploraron el vínculo entre los biomarcadores de consolidación ósea y la DM2. En la Tabla 1 se presentan los hallazgos relevantes entre la relación entre los BTM y la DM2, la mayoría de estos estudios se centran en la medición de OC y el P1NP.

La DM2, la resistencia a la insulina y altos niveles de glucosa en sangre se relacionan con el desarrollo de la enfermedad ósea diabética, la cual se caracteriza por disfunción osteoblástica y sobreactivación osteoclástica, conllevando al aumento en la pérdida de masa ósea.<sup>14</sup> Guo *et al.* (2021) encontraron una asociación negativa estadísticamente significativa entre la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y los niveles de P1NP ( $\beta = -7.340$ , IC 95 %: -9.130, -5.550,  $p < 0.001$ ) y OC ( $\beta = -2.885$ , IC 95 %: -3.357, -2.412,  $p < 0.001$ ). De manera similar, Zeng *et al.* (2020)<sup>18</sup> identificaron una disminución significativa de OC en pacientes con DM2 (OR = 1.10,  $p < 0.001$ ). Estos resultados destacan la relación inversa entre los BTM y la resistencia a la insulina, sugiriendo que la disfunción metabólica puede impactar negativamente en la salud ósea.<sup>5</sup> Igualmente Starup-Linde *et al.* (2021), en un estudio clínico con 200 participantes, demostraron que la DM2 se asocia con niveles significativamente reducidos de P1NP en comparación con los controles sanos (0.84 ng/ml, IC 95%: 1.7; -0.03,  $p < 0.05$ ); estos resultados

refuerzan que la DM2 afecta negativamente la osificación, lo que podría contribuir a un mayor riesgo de fragilidad ósea.<sup>2</sup>

Al comparar el estado de salud ósea entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y aquellos con DM2, se identificaron diversos factores que afectan la matriz ósea. En la DM1, los pacientes cursan con niveles disminuidos en la densitometría ósea secundario a la deficiencia de insulina. Por otro lado, los pacientes con DM2 presentan resultados normales o incluso elevados en la densitometría ósea, sin embargo, presentan daño en la microarquitectura del hueso, lo que aumenta el riesgo de fracturas.<sup>15</sup>

La OC es la proteína no colágena más importante de la matriz extracelular ósea;<sup>16,17</sup> Zeng *et al.* (2020), en un estudio con 5169 participantes, descubrieron una fuerte asociación entre la DM2 y niveles reducidos de OC ( $\beta = -0.23$ , IC 95 %: -0.35, -0.11,  $p < 0.001$ ). Además, la randomización mendeliana sugirió una relación causal entre la DM2 y la disminución de OC sérica (OR = 1.10, IC 95 %: 1.07, 1.14,  $p < 0.001$ ). Estos hallazgos señalan a la OC como un posible marcador y mediador en la fisiopatología de la DM.<sup>18</sup> Asimismo, Cipriani (2020) informó del papel de la OC en el metabolismo de la glucosa y la adaptación al ejercicio, siendo la actividad física un pilar en primer escalón del tratamiento en la DM2.<sup>19</sup> Los niveles disglucémicos en sangre a largo plazo se pueden evaluar por medio de la HbA1c, la cual presentó una relación negativa con los valores de OC. De acuerdo con Shams *et al.* (2021), los pacientes con mayores niveles de HbA1c tenían concentraciones séricas menores de OC<sup>20</sup>. Esto fue confirmado en otro estudio con 240 pacientes con DM2; donde se observó que niveles más bajos de

HbA1c estaban asociados con niveles más altos de 25OHD y OC.<sup>21</sup> Las correlaciones negativas significativas entre HbA1c y 25OHD (se pueden observar en varios de los estudios de la Tabla 1) sugieren que un mejor control glucémico podría deberse a mejores perfiles de BTM<sup>21</sup> y, por ende, disminuir la probabilidad de comorbilidades en un futuro, ya que, en pacientes con DM2, la curación de las fracturas puede ser prolongada hasta en un 87 % de los casos, presentando así mayor riesgo de pseudoartrosis o dislocación, esto, secundario a la afectación de la capacidad regenerativa ósea por los altos niveles de glucosa sanguínea y el estado inflamatorio crónico.<sup>6</sup> Debido a los hallazgos de niveles bajos de BTM e incidencia de fracturas en pacientes con DM2, Kaushik *et al.* (2020) compararon mujeres posmenopáusicas con y sin DM2, encontrando que aquellas con DM2 tenían niveles significativamente más bajos de P1NP (37.59 ng/mL vs. 52.14 ng/mL,  $p < 0.0001$ ) y OC (15.64 ng/mL vs. 21.85 ng/mL,  $p < 0.0001$ ), resultados que enfatizan que la DM2 podría exacerbar de manera importante la pérdida ósea postmenopáusica, aumentando el riesgo de osteoporosis y fracturas.<sup>9</sup>

Actualmente, se realizan estudios acerca del impacto de los antidiabéticos sobre el metabolismo óseo con el fin de establecer una posible mejoría en los BTM; principalmente, se analizan las tiazolidinedionas, insulina, inhibidores SGLT-2, inhibidores de DPP-4 y metformina. Aunque no existen estudios consistentes, la mayoría postulan que la reducción de la glucosa sérica favorece la formación ósea.<sup>22</sup>

Por su parte, Marini *et al.* destacan que los BTM son herramientas ideales para evaluar la situación real del estado metabólico del

hueso.<sup>23</sup> Al contrario, Filella *et al.* señalan que los BTM no ofrecen información suficiente para sustituir una densitometría como herramienta en la medición de la masa ósea, pero son útiles para identificar a pacientes con mayor riesgo de fractura cuando se asocian a otros factores de riesgo.<sup>24</sup>

La resistencia a la insulina y los altos niveles de glucosa en sangre se relacionan con el desarrollo de la enfermedad ósea diabética, en la cual existe una desregulación inmune sistémica<sup>25</sup> que conlleva disfunción osteoblástica y sobreactivación osteoclástica, ocasionando el aumento en la pérdida de masa ósea,<sup>14</sup> principalmente, con la acumulación y expansión de microporos en el hueso cortical,<sup>15</sup> resultando en un mayor riesgo de fracturas, especialmente, en huesos largos, así como retraso en la cicatriz ósea, pseudoartrosis e incapacidad.<sup>26</sup> En la literatura analizada se enfatiza la OC por sus múltiples funciones a nivel sistémico, no obstante, la sensibilidad que tiene en la regulación de la glucosa y el funcionamiento de las células  $\beta$  han despertado el interés de los investigadores. Su forma descarboxilada actúa como hormona mediando en la homeostasis de la glucosa, funcionamiento del músculo esquelético, desarrollo cerebral, inducción de la síntesis de testosterona en los testículos, esteatosis hepática, y participación en el metabolismo energético; aun así, la base molecular de este fenómeno no ha sido descubierta todavía.<sup>27,28</sup> También, se ha estudiado la relación de la OC con la adiponectina y leptina, moléculas involucradas en procesos metabólicos del cuerpo. En un estudio del 2021, se encontró que los niveles de OC se asocian de forma positiva con la concentración de adiponectina sérica y de forma negativa con los niveles de leptina.<sup>29</sup>

Además, en dicha investigación se observó que el ejercicio físico aumentó las concentraciones de OC sérica y de adiponectina, ambos biomarcadores de formación ósea.

Aunque la disminución de la OC está ligada a una menor calidad ósea, se ha estudiado su papel en concentraciones mayores, por ejemplo, una investigación del 2023 analizó la relación entre varios BTM y complicaciones de la DM2; se encontró que la OC estaba asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (OR 1.35, IC 95 %: 1.06–1.72,  $p = 0.014$ ), mientras que la osteoprotegerina y la osteopontina mostraron asociaciones significativas con la retinopatía diabética (OR 1.25,  $p = 0.047$  y  $p = 0.022$ , respectivamente); lo cual se traduce en que los BTM no sólo reflejan el estado óseo, sino que también pueden estar implicados en las complicaciones vasculares de la DM2.<sup>30</sup> De igual forma, Li *et al.* (2022) evaluaron la asociación entre los BTM y la aterosclerosis carotídea (Tabla 1), los resultados resaltan la utilidad de los BTMs como indicadores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM2.<sup>31</sup> Cabe destacar que gran parte de los pacientes con diabetes tienen un índice de triglicéridos elevados; una investigación con 1148 pacientes encontró que el índice triglicéridos-glucosa elevado se asocia con niveles significativamente más bajos de OC y P1NP (OR de 1.35, IC del 95 %: 1.19–1.54,  $p < 0.001$  para OC y OR de 1.28, IC del 95 %: 1.12–1.46,  $p < 0.001$  para P1NP), lo que sugiere que un mayor riesgo metabólico podría estar vinculado a una disminución en la actividad de los BTM.<sup>8</sup>

En contraste, un estudio de seguimiento de 9 años a 690 sujetos evaluó el riesgo de fractura en pacientes con DM2. Aunque los pacientes con DM2 tenían una DMO más alta, no se

encontró una asociación significativa entre los BTM y el riesgo de fractura (HR para CTX = 0.98, IC del 95%: 0.88-1.09,  $p = 0.70$ ). Esto indica que, a pesar de tener mayor masa ósea, la calidad ósea podría estar comprometida en los pacientes con DM2.<sup>32</sup>

Dado que la osteoporosis en el contexto de DM2 es frecuente, en la actualidad se están desarrollando nuevas formas de diagnóstico por medio de vectores, que combinan valores serológicos de BTM y resultados de imagen, como la densitometría, para hacer diagnóstico temprano y monitorización diaria; Zhu *et al.* (2021) analizaron estas asociaciones, BSAP y DMO lumbar, y descubrieron una asociación negativa significativa entre ambos, esto señala que la actividad de la BSAP podría estar inversamente relacionada con la masa ósea, lo que podría aumentar el riesgo de fracturas en pacientes con DM2.<sup>33,34</sup> Es por ello la importancia del manejo complementario en estos pacientes.

Una gran variedad de estudios clínicos han mostrado una reducción del recambio óseo en la DM2, la cual se ve manifiesta en los niveles de OC.<sup>35,36</sup> En resumen, la literatura actual muestra una heterogeneidad de enfoques y resultados, lo que confirma la importancia de este estudio y la justificación de estudios longitudinales futuros sobre el tema.

## Conclusiones

Nuestros hallazgos indican que la investigación sobre los niveles de BTM en relación con la DM2 es crucial para entender las interacciones complejas entre el metabolismo óseo y los niveles de glucosa en sangre. Estudios recientes han señalado un vínculo significativo entre niveles deficientes de OC, P1NP y la DM2, lo cual puede tener implicaciones

sustanciales en la susceptibilidad a fracturas y problemas de consolidación ósea. Más allá del impacto esquelético, estos biomarcadores han demostrado ser indicadores potenciales de complicaciones metabólicas y cardiovasculares en pacientes con DM2 y resistencia a la insulina.

La identificación temprana de alteraciones en los biomarcadores de consolidación ósea podría mejorar la evaluación del riesgo de fragilidad ósea y permitir estrategias preventivas, en consecuencia, es necesario fomentar la integración de los BTM en la práctica clínica con el fin de optimizar el manejo del metabolismo óseo en la DM2 y evaluar las intervenciones terapéuticas actuales farmacológicas y no farmacológicas en la modulación del recambio óseo, respaldando así la necesidad de más estudios en esta área para mejorar las estrategias de tratamiento y prevención en esta población.

### Agradecimientos

Nos gustaría agradecer, en primer lugar, a la institución UPAEP por ser nuestra alma máter y siempre alentar a los estudiantes a buscar la verdad y trascender en la sociedad mediante la investigación. Asimismo, agradecemos al Dr. Carlos César Robles Carrillo por ser quien incentiva nuestra creatividad y pasión por la investigación.

### Declaración de conflicto de intereses

No existen conflictos de interés.

### Fuentes de financiamiento

La investigación no contó con fuentes de financiamiento.

### Declaración de contribuciones

Hanna S. Varela-Leyva: Concepción y diseño del estudio, escritura del protocolo. Ana Domínguez-Merino: Interpretación de resultados y preparación del manuscrito.

Francisco J. Martínez-Fernández: Recolección de datos.

José M. Lobato-Jiménez: Recolección de datos.

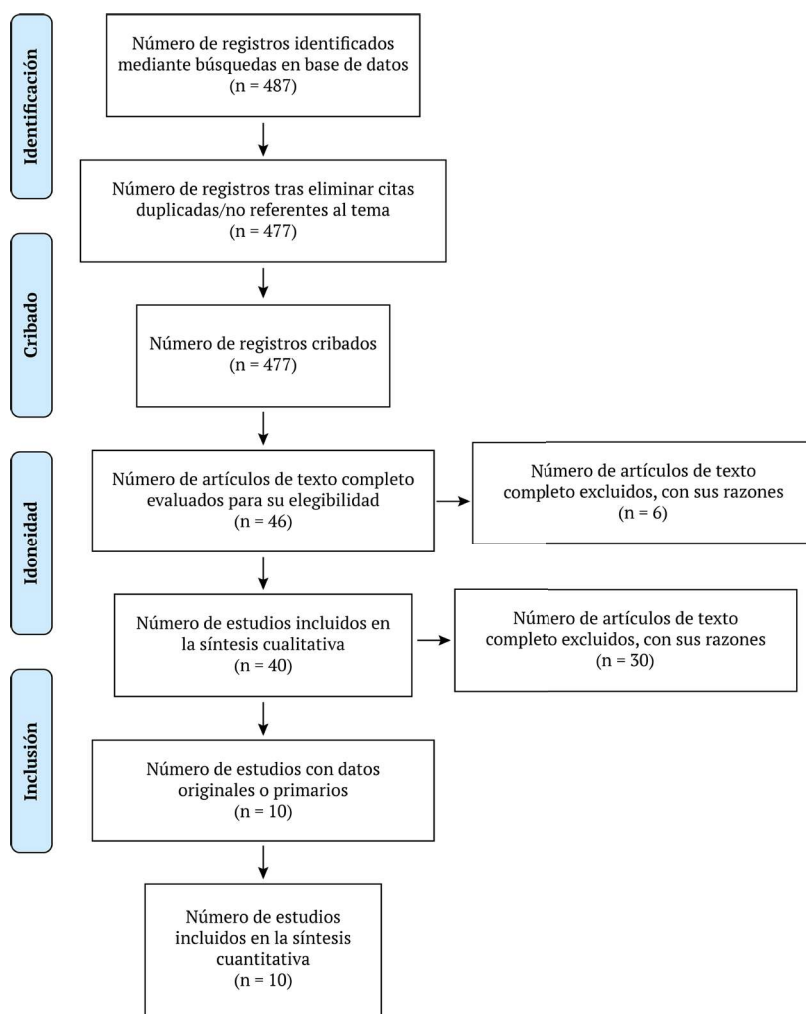


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección de artículos publicados

## Referencias

1. Komori T. Functions of osteocalcin in bone, pancreas, testis, and muscle. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7513. <https://doi.org/10.3390/ijms21207513>
2. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P, Høyem P, Fleischer J, et al. Glucose variability and low bone turnover in people with type 2 diabetes. *Bone.* 2021;153(116159):116159. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116159>
3. Wu B, Fu Z, Wang X, Zhou P, Yang Q, Jiang Y, et al. A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1052592>
4. Romero-Díaz C, Duarte-Montero D, Gutiérrez-Romero SA, Mendivil CO. Diabetes and bone fragility. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):71–86. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00964-1>
5. Guo H, Wang C, Jiang B, Ge S, Cai J, Zhou Y, et al. Association of insulin resistance and  $\beta$ -cell function with bone turnover biomarkers in dysglycemia patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:554604. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.554604>
6. Sung J, Barratt KR, Pederson SM, Chenu C, Reichert I, Atkins GJ, et al. Unbiased gene expression analysis of the delayed fracture healing observed in Zucker diabetic fatty rats. *Bone Joint Res.* 2023;12(10):657–66. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.1210.bjr-2023-0062.r1>
7. Kovalchuk A, Zynych O, Korpachev V, Kushnareva N, Prybyla O, Shishkan-Shishova K. Osteocalcin: the relationship between bone metabolism and glucose homeostasis in diabetes mellitus. 2021;17(4):322-8. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.4.2021.237347>
8. Sun W, Xing Y, Zhou F, Ma Y, Wan X, Ma H. Association Analysis of Triglyceride Glucose-Body Mass Index and Bone Turnover Markers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2023 May 1;ume 16:1435–47. <https://doi.org/10.2147/dms.o.s406849>
9. Kaushik G. G., Chahar Rajesh, Chandra Subhash. Study of bone turnover markers, procollagen type 1 N-terminal propeptide and osteocalcin in healthy and type 2 diabetes mellitus postmenopausal women. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2020 Aug; 8(8): 2839-2844. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20203041>
10. Liu XX, Jiang L, Liu Q, Zhang J, Niu W, Liu J, et al. Low Bone Turnover Markers in Young and Middle-Aged Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research.* 2020 Aug 10;2020:6191468. <https://doi.org/10.1155/2020/6191468>
11. Sipani DAK, Dhar DA, Sungte DN. Serum alkaline phosphatase: A prospective biomarker for assessment of progress of fracture healing in diaphyseal fractures of long bones in adult patients. *Int J Orthop Sci.* 2020;6(2):248–51. <https://doi.org/10.22271/ortho.2020.v6.i2d.2047>
12. Lara Gomes Suhett, May Cheung, Rosemary DeLuccia Dall, Deeptha Sukumar, Healthy eating index and bone health markers in adults with metabolically healthy and unhealthy obese phenotypes, *Human Nutrition & Metabolism*, 2023, Volume 32, 200186. <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2023.200186>
13. Nakamura-Utsunomiya A. Bone biomarkers in mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12651. <https://doi.org/10.3390/ijms222312651>



14. Schacter GI, Leslie WD. Diabetes and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(2):275–85. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.03.006>
15. Weber DR, Long F, Zemel BS, Kindler JM. Glycemic control and bone in diabetes. *Curr Osteoporos Rep.* 2022;20(6):379–88. <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00747-6>
16. Bonanno MS, Saravia MR, Seijo M, Zeni SN. Rol de la osteocalcina más allá del hueso. *Org.ar.* <https://ojs.osteologia.org.ar/ojs33010/index.php/osteologia/article/view/224/167>
17. Martiniakova M, Biro R, Kovacova V, Babikova M, Zemanova N, Mondockova V, et al. Current knowledge of bone-derived factor osteocalcin: its role in the management and treatment of diabetes mellitus, osteoporosis, osteopetrosis and inflammatory joint diseases. *J Mol Med.* 2024;102(4):435–52. <https://doi.org/10.1007/s00109-024-02418-8>
18. Zeng H, Ge J, Xu W, Ma H, Chen L, Xia M, et al. Type 2 diabetes is causally associated with reduced serum osteocalcin: A genomewide association and Mendelian randomization study. *J Bone Miner Res.* 2020;36(9):1694–707. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4330>
19. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S and Pepe J. The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front. Endocrinol.* 2020, 11(122). <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00122>
20. Shams, Hala Akeel, Hayder Mutter Al-Kuraishy, and Ali Ismail Al-Gareeb. “Osteocalcin serum levels in obese patients with type 2 diabetes mellitus: The virtual points observed in a case control study.” *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 71.12 (2021): S4–S10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130209/>
21. Zhao H, Qi C, Zheng C, Gan K, Ren L, Song G. Effects of glycated hemoglobin level on bone metabolism biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1785–91. <https://doi.org/10.2147/dmso.s248844>
22. Cheng K, Guo Q, Yang W, Wang Y, Sun Z, Wu H. Mapping knowledge landscapes and emerging trends of the links between bone metabolism and diabetes mellitus: A bibliometric analysis from 2000 to 2021. *Front Public Health.* 2022;10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.918483>
23. Marini S, Barone G, Masini A, Dallolio L, Bragonzoni L, Longobucco Y, et al. The effect of physical activity on bone biomarkers in people with osteoporosis: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:585689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.585689>
24. Filella X, Guañabens N. Clinical use of bone markers: a challenge to variability. *Adv Lab Med.* 2024;5(1):7–14. <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0092>
25. Cheng A, Vantucci CE, Krishnan L, Ruehle MA, Kotanchek T, Wood LB, et al. Early systemic immune biomarkers predict bone regeneration after trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(8):e2017889118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2017889118>
26. Burska AN, Giannoudis PV, Tan BH, Ilas D, Jones E, Ponchel F. Dynamics of early signalling events during fracture healing and potential serum biomarkers of fracture non-union in humans. *J Clin Med.* 2020;9(2):492. <https://doi.org/10.3390/jcm9020492>
27. Rubert M, De la Piedra C. La osteocalcina: de marcador de formación ósea a hormona; y el hueso, un órgano endocrino. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2020;12(4):146–51. <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2020000400007>

28. Komori T. What is the function of osteocalcin? J Oral Biosci. 2020;62(3):223–7. <https://doi.org/10.1016/j.job.2020.05.004>
29. Mohammad Rahimi GR, Niyazi A, Alae S. The effect of exercise training on osteocalcin, adipocytokines, and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int. 2021;32(2):213–24. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05592-w>
30. Maddaloni E, Coraggio L, Amendolara R, Baroni MG, Cavallo MG, Copetti M, et al. Association of osteocalcin, osteoprotegerin, and osteopontin with cardiovascular disease and retinopathy in type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2023;39(5). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3632>
31. Li W, Liu X, Liu L, Zhang L, Li M, Liu R, et al. Relationships of serum bone turnover markers with metabolic syndrome components and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Front Cardiovasc Med. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.824561>
32. Nicola Napoli, Caterina Conte, Richard Eastell, Susan K Ewing, Douglas C Bauer, Elsa S Strotmeyer, Dennis M Black, Elizabeth J Samelson, Eric Vittinghoff, Ann V Schwartz, Bone Turnover Markers Do Not Predict Fracture Risk in Type 2 Diabetes, *Journal of Bone and Mineral Research*, Volume 35, Issue 12, 1 December 2020, Pages 2363–2371. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4140>
33. Zhu Z, Zhou H, Wang Y, Yao X. Associations between bone turnover markers and bone mineral density in older adults. J Orthop Surg (Hong Kong). 2021;29(1):230949902098765. <https://doi.org/10.1177/2309499020987653>
34. Wang C, Zhang T, Wang P, Liu X, Zheng L, Miao L, et al. Bone metabolic biomarker-based diagnosis of type 2 diabetes osteoporosis by support vector machine. Ann Transl Med. 2021;9(4):316–316. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3388>
35. Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, et al. Pathophysiology and management of type 2 diabetes mellitus bone fragility. J Diabetes Res. 2020;2020:1–18. <https://doi.org/10.1155/2020/7608964>
36. Meier C, Eastell R, Pierroz DD, Lane NE, Al-Daghri N, Suzuki A, et al. Biochemical markers of bone fragility in patients with diabetes. A narrative review by the IOF and the ECTS. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(10):e923–36. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad255>