

## Artículo Original

# Efecto del tratamiento prolongado con metformina sobre la densidad mineral ósea en las mujeres postmenopáusicas con diabetes tipo 2

Iván Quevedo L.<sup>1</sup>, Rene Hameau D.<sup>2</sup> y Consuelo Arroyo Sch.<sup>3</sup>

## Effect of long term metformin treatment on bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Concepción, Chile. Hospital Naval de Concepción.

<sup>2</sup>Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

<sup>3</sup>Interna carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún tipo de conflicto de intereses.

**Correspondencia a:**  
Iván Quevedo L.  
equevedo@udec.cl

Recibido: 11-08-2015  
Aceptado: 21-09-2015

*The aim of this study was to determine whether there is a relationship between prolonged use of metformine on bone mineral density, comparing a group of patients receiving prolonged treatment with metformine and a control group with similar characteristics biodemographic. **Material and Methods:** A case-control study was conducted in a population of 225 postmenopausal women between 51 and 62 years of age, were divided into 2 groups, one of type 2 diabetic patients treated with 1,000-2,000 mg. of metformine for at least 5 years (n = 75) and they had an acceptable metabolic control (HbA1c < 7.5%), and a control group of nondiabetic women (n = 150). BMD at the lumbar spine (L1-L4) and both hips were measured with DEXA. **Results:** The group of type 2 diabetes treated with metformine was associated with a significantly increased bone mineral density at the lumbar spine compared with the control group (L1-L4 g/cm<sup>2</sup> 1.07 ± 0.15 vs 0.16 ± 0.975) (L1-L4 T score -0.68 ± 1.06 vs -1.73 ± 1.07) (p = 0.05). **Conclusion:** Prolonged therapy metformine could have an effect on the preservation of bone mineral density at the lumbar spine in women with diabetes type 2, suggesting an effect of metformine osteoprotective in trabecular bone.*

**Key words:** Osteoporosis, bone mineral density, metformine, type 2 diabetes, spinal column.

### Introducción

La diabetes es una patología que se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad, no sólo debido a las complicaciones cardiovasculares e infecciosas, sino que también por el aumento de la incidencia de las fracturas. Existe cada vez más evidencia que establece una relación entre las diabetes tipo 2 (DM2) y un aumento en el riesgo de fractura<sup>1</sup>.

La metformina es uno de los hipoglicemiantes orales más utilizados en el tratamiento de los pacientes con DM 2. Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la metformina aumenta la diferenciación y mineralización de células osteoblásticas, además de tener un efecto osteogénico<sup>2,3</sup>.

En algunos estudios prospectivos se han observado resultados controversiales mostrando que los diabéticos que no mantienen un adecuado control metabólico tienen

una densidad mineral ósea mayor en columna lumbar y en cuello femoral. Sin embargo, estos individuos tienen un riesgo de fractura aumentado en comparación con diabéticos con un control adecuado y personas sanas. Esta discrepancia se debería al material más débil que falla ante un estrés menor o a propiedades biomecánicas que no pueden ser detectadas con DEXA<sup>4,5</sup>.

Los efectos sobre la densidad mineral ósea y los biomarcadores óseos del tratamiento asociado de rosiglitazona/metformina y del tratamiento en monoterapia con metformina durante 18 meses en pacientes hombres y mujeres con DM 2 mostró que las 80 semanas de tratamiento el grupo en tratamiento con rosiglitazona/metformina se asoció a una densidad mineral ósea significativamente menor en columna vertebral y cadera en comparación al tratamiento en monoterapia con metformina (p < 0,0012 y p = 0,0005, respectivamente)<sup>6</sup>.

En la actualidad no existen estudios en población his-

pana con DM 2 sobre el efecto de la metformina en la densidad mineral ósea. El objetivo de nuestro estudio fue determinar si los pacientes con DM2 con control metabólico adecuado con tratamiento prolongado con metformina tienen una densidad mineral ósea mayor que una población control con similares características biodemográficas.

## Material y Método

Se realizó un estudio de caso y control en una población de 225 mujeres postmenopáusicas entre 51 y 62 años de edad, consultantes del Hospital Naval de Concepción. La población en estudio fue dividida en dos grupos, un grupo de 75 mujeres con DM 2 en tratamiento con 1.000 a 2.000 mg de metformina al día, por al menos 5 años, sin uso concomitante de insulina o glitazona, y con una hemoglobina glicosilada menor o igual a 7,5% (HbA1c  $\leq$  7,5%); y un grupo control de mujeres no diabéticas con similares características biodemográficas (n = 150).

Todos los procedimientos y actividades realizados en este estudio fueron practicados de acuerdo a las guías de la declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron voluntariamente los formularios de consentimiento escrito de acuerdo a los procedimientos aprobados por el comité de ética de nuestra institución.

Se realizó un examen físico, medición de la masa ósea, test bioquímicos y una detallada entrevista sobre los antecedentes clínicos y medicamentos que pudieran afectar la masa ósea. De la encuesta aplicada a las pacientes se obtuvo información sobre los siguientes datos: edad, altura, peso, historial médico, historia familiar de fracturas osteoporóticas, ingesta de calcio (taza de leche), consumo de café (más de una taza o ninguna), consumo de alcohol (consumo habitual o no bebedor) y tabaquismo (fumador actual o no fumador). Las características de la población estudiada se muestran en la Tabla 1.

Aquellos individuos con cáncer, enfermedad psiquiátrica u otra enfermedad importante fueron excluidos del estudio. Los participantes que hacían uso de bifosfonatos, terapia estrogénica, terapia corticoidal crónica o consumo de alcohol mayor a 12 oz a la semana también fueron excluidos.

La densidad mineral ósea, g/cm<sup>2</sup> de columna lumbar (L1-L4) y de ambas caderas fue medida por densitometría ósea dual usando un densitómetro LUNAR DXP-L (GE Lunar Corporation, Madison, WI) en una proyección anteroposterior. La densidad mineral ósea fue medida por la misma máquina con el mismo operador. Las medidas de los fantasmas de la densidad mineral ósea de cada DXA no detectaron desvíos considerables durante los 4 meses de estudio y durante el período de recolección de los datos

no se realizaron reparaciones mayores en el densitómetro.

En el análisis estadístico la distribución de los datos fue expresada en  $\pm$  SD y las variables categóricas como el número absoluto y como porcentaje del total. Los datos fueron analizados usando el programa SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA). El análisis estadístico fue realizado por pruebas test t student para las variables continuas y  $\chi^2$  test para las variables categóricas. La significancia estadística se consideró para  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Se estudiaron 255 mujeres de las cuales fueron excluidas 30 dado que presentaban uno o más criterios de exclusión. En el estudio final se incluyeron 225 mujeres postmenopáusicas que fueron divididas en dos grupos. En el grupo de mujeres con DM2 en tratamiento con metformina la edad promedio fue  $56,55 \pm 4,16$  años y en el grupo control fue de  $56,85 \pm 3,91$  años. Las características de la población estudiada se muestran en la Tabla 1. Por otra parte el índice de masa corporal (IMC) promedio en el grupo de diabéticas en tratamiento con metformina fue  $29,57 \pm 2,03$  kg/m<sup>2</sup> y en el grupo control fue de  $28,27 \pm 2,19$ , destacando que en el total de la población estudiada existe un exceso de peso corporal. Del total de la muestra

**Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas basales del grupo de diabéticas tipo 2 y el grupo control**

| Variables                | Diabetes tipo 2  | Control          | Valor P |
|--------------------------|------------------|------------------|---------|
| n de pacientes           | 75               | 150              |         |
| Edad (años)              | 56,55 $\pm$ 4,16 | 56,85 $\pm$ 3,91 | 0,69    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 29,57 $\pm$ 2,03 | 28,27 $\pm$ 2,19 | 0,64    |
| Menarquía                | 12,05 $\pm$ 1,67 | 12,09 $\pm$ 1,07 | 0,62    |
| n de hijos               | 2,56             | 2,45             |         |
| Menopausia               | 49,21 $\pm$ 2,09 | 50,19 $\pm$ 1,57 | 0,65    |
| Tabaquismo (sí)          | 23               | 47               |         |
| Consumo de alcohol (sí)  | 14               | 27               |         |
| Consumo de café (sí)     | 19               | 30               |         |
| Glucosa (mg/dl)          | 92,51 $\pm$ 4,54 | 92,29 $\pm$ 5,86 | 0,22    |
| Calcio sérico (mg/dl)    | 9,23 $\pm$ 0,56  | 9,05 $\pm$ 0,44  | 0,17    |
| Creatinina (mg/dl)       | 0,98 $\pm$ 0,15  | 0,95 $\pm$ 0,12  | 0,28    |
| Albúmina (g/l)           | 39,77 $\pm$ 1,78 | 40,23 $\pm$ 1,85 | 0,30    |
| TSH                      | 2,14 $\pm$ 0,88  | 2,26 $\pm$ 0,78  | 0,21    |
| GOT                      | 28,15 $\pm$ 5,73 | 27,58 $\pm$ 5,12 | 0,66    |
| GPT                      | 47,67 $\pm$ 8,84 | 45,81 $\pm$ 8,67 | 0,35    |

## Artículo Original

**Tabla 2. Resultados densitometría ósea en columna lumbar y cadera en ambos grupos de estudio**

|                            | Diabetes tipo 2<br>(n = 75) | Control<br>(n = 150) | Valor P |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------|---------|
| L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> ) | 1,07 ± 0,15                 | 0,975 ± 0,16         | 0,05    |
| Cadera derecha             | 1,05 ± 0,12                 | 1,06 ± 0,14          | NS      |
| Cadera izquierda           | 1,08 ± 0,11                 | 1,09 ± 0,18          | NS      |
| L1-L4 (T score)            | -0,68 ± 1,06                | -1,73 ± 1,07         | 0,05    |
| Cadera derecha             | -0,63 ± 0,81                | -0,68 ± 1,01         | NS      |
| Cadera izquierda           | -0,45 ± 0,68                | -0,39 ± 0,71         | NS      |

destaca que el 32,53% de las mujeres son fumadoras, el 18,2% consume alcohol en forma ocasional y el 30,03% consume café en exceso. Entre ambos grupos las variables no mostraron diferencias significativas, por lo que consideramos ambos grupos comparables.

Los resultados de las mediciones con densitometría ósea en columna lumbar y cadera se muestran en la Tabla 2. En el grupo de DM 2 en tratamiento con metformina por al menos 5 años la densidad mineral ósea en columna lumbar fue significativamente mayor ( $p = 0,05$ ), en comparación al grupo control (L1-L4 g/cm<sup>2</sup> 1,07 ± 0,15 vs 0,975 ± 0,16) (L1-L4 T score -0,68 ± 1,06 vs -1,73 ± 1,07), respectivamente. Los resultados observados en la densidad mineral ósea en cadera no muestran un aumento importante de la masa ósea.

Lo anteriormente expuesto sugiere que una terapia prolongada con metformina podría tener un efecto osteoprotector en la densidad mineral ósea de hueso trabecular en mujeres postmenopáusicas con DM2 con un control glicémico aceptable, no pudiendo establecer esta misma asociación en hueso cortical.

### Discusión

Los datos presentados en este estudio muestran que la metformina podría tener un efecto significativo en preservar la densidad mineral ósea en columna lumbar, en la población hispana. Además, mostró una tendencia a mejorar la densidad mineral ósea en cadera. Si bien, nuestra población tenía un IMC elevado que se correlaciona positivamente con una densidad mineral ósea mayor en nuestro estudio, sólo el grupo en tratamiento con metformina presentó una densidad mineral ósea más alta, lo que apoyaría nuestra hipótesis.

Clásicamente Vestergaard et al., describe que las personas que padecen diabetes tipo 1 y tipo 2 tienen un riesgo más alto de desarrollar cualquier tipo de fractura<sup>7,8</sup>. La

DM 2 se asocia a un riesgo aumentado de fracturas de antebrazo y con una densidad mineral ósea normal e incluso aumentada. Este resultado podría ser explicado por múltiples factores diferentes a las alteraciones del metabolismo glucídico, tales como la pérdida de visión, la neuropatía, la microangiopatía y la obesidad<sup>9</sup>.

En cuanto al control metabólico, Vestergaard no encontró ninguna relación entre HbA1c y la densidad de masa ósea<sup>8</sup>. Sólo un estudio informó respecto del control glicémico y el riesgo de fractura, y este estudio se basó en la glicemia de ayuno y no la HbA1C, no encontrándose ninguna relación entre la glicemia de ayunas y el riesgo de fractura<sup>10</sup>. La mayoría de los estudios fue epidemiológico y no tuvo acceso a los datos de HbA1C. El estudio de Vestergaard et al., informó un leve aumento de fracturas asociado a hipoglicemias<sup>8</sup>. El IMC es un determinante mayor de la densidad mineral ósea, y se sugiere que con un IMC mayor tiene un efecto protector sobre las fracturas<sup>11</sup>.

Dado que aproximadamente un 40% de las fracturas en las mujeres postmenopáusicas se presentan en mujeres con densidad mineral ósea normal o levemente osteopénicas es que se han desarrollado escalas para evaluar el riesgo de fractura en la población. La escala más utilizada es el índice FRAX. Sin embargo, el índice FRAX ha mostrado subestimar el riesgo de fractura osteoporótica en diabéticos, es por esto que la diabetes debería ser considerada como un factor de riesgo mayor en las futuras publicaciones de FRAX<sup>12</sup>. Estos hallazgos sugieren que otros factores diferentes a la densidad de masa ósea pueden ser fundamentales para el desarrollo de un mayor riesgo de fractura observado en los pacientes con DM2.

Algunos estudios muestran que sería el deterioro de la calidad del hueso más que la baja densidad mineral ósea la causante del riesgo aumentado de fractura en pacientes diabéticos tipo 1 y 2. Una de las posibles causas para las alteraciones óseas asociadas a diabetes es la acumulación patológica de productos finales de glicación avanzada en las proteínas de la matriz extracelular del hueso<sup>2,13-15</sup>, lo que ocurre a causa de la hiperglicemia crónica y estrés oxidativo presentes en pacientes diabéticos provocando las complicaciones microvascular y macrovasculares de la diabetes<sup>16</sup>.

De Liefde et al., observó que los sujetos con DM 2 establecida y tratada tienen un riesgo de fractura aumentado, a pesar de tener una densidad mineral ósea alta, lo que sugiere una asociación entre la duración de la enfermedad y el riesgo de fractura. El estudio muestra una posible asociación entre el riesgo aumentado de fractura y las complicaciones de la diabetes mellitus y además a las altas concentraciones de productos finales de glicación avanzada, lo que provocaría una disminución de la resistencia ósea<sup>17</sup>.

Se ha logrado demostrar que la metformina puede revertir los efectos deleterios de los productos finales de glicación avanzada en células osteoblásticas y que además no sólo puede reducir significativamente la producción de especies reactivas de oxígeno y la apoptosis celular, sino que además tiene un efecto osteogénico directo en osteoblastos en los cultivos de glucosa<sup>18,19</sup>. La acción de la metformina en el desarrollo de dos líneas de células osteoblásticas (UMR106 y MC3T3E1), sus resultados mostraron por primera vez un efecto osteogénico directo de la metformina en células osteoblásticas en cultivo<sup>18</sup>. Luego Hu et al., aportó nueva evidencia de que la metformina tiene un efecto inhibitorio directo en la pérdida ósea en ratas ooforectomizadas, además de su bien documentado efecto osteogénico *in vitro*<sup>20</sup>.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, es un grupo relativamente pequeño de sujetos, pero aún así tiene la fuerza suficiente para mostrar el efecto de la metformina en la densidad mineral ósea en columna lumbar. Todos los individuos de nuestro estudio provienen de una población étnica homogénea con similares variables clínicas y bioquímicas. Segundo, al ser un estudio caso y control retrospectivo, como grupo de estudio no pudimos acceder a potenciales variables de interés como marcadores de recambio óseo durante el tratamiento.

Sin embargo, el largo período de tratamiento es suficiente para mostrar su repercusión en la densidad mineral ósea en columna lumbar. Además existe la posibilidad de que un período de tratamiento más prolongado podría mostrar resultados más significativos, especialmente en la densidad mineral ósea de la cadera.

En conclusión, este estudio mostró que una terapia prolongada con metformina podría tener un efecto beneficioso en preservar la densidad mineral ósea en columna lumbar en las mujeres chilenas postmenopáusicas diabéticas tipo 2.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa colaboración en la redacción y ordenamiento de la Sra. Ana Cristina Contreras, Secretaria Centro Saval de Concepción.

## Referencias bibliográficas

1. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K. 2012. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 27 (5): 319-332.
2. McCarthy AD, Etcheverry SB, Bruzzone L, Cortizo AM. 1997. Effects of advanced glycation end-products on the proliferation and differentiation of osteoblast-like cells. *Mol Cell Biochem* 170 (1-2): 43-51.
3. Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L. 2006. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol* 536 (1-2): 38-46.
4. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC. 2013. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care* 36 (6): 1619-1628.
5. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. 2007. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166 (5): 495-505.
6. Borges JL, Bilezikian JP, Jones-Leone AR, Acosta AP, Ambery PD, Nino AJ. 2011. A randomized, parallel group, double-blind, multicentre study comparing the efficacy and safety of Avandamet (rosiglitazone/metformin) and metformin on long-term glycaemic control and bone mineral density after 80 weeks of treatment in drug-naïve type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Obes Metab* 13 (11): 1036-1046.
7. Vestergaard P. 2007. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2007; 18 (4): 427-444.
8. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. 2009. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 84 (1): 45-55.
9. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. 2010. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents *versus* the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 28 (5): 554-560.
10. Khazai NB, Beck GR Jr, Umpierrez GE. 2009. Diabetes and fractures: an overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16 (6): 435-445.
11. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. 2001. Blue Mountains Eye Study: Diabetes and Risk of Fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24 (7): 1198-1203.
12. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM. 2012. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 27 (2): 301-308.
13. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. 1998. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 37 (3): 586-600.
14. Kawashima Y, Fritton JC, Yakar S, et al. 2009. Type 2 Diabetic Mice Demonstrate Slender Long Bones with Increased Fragility Secondary to Increased Osteoclastogenesis. *Bone* 44 (4): 648-655.
15. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N. 1996. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res* 11 (7): 931-937.
16. Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, et al. 2008. Metformin Reverts Deleterious Effects of Advanced Glycation End-Products (AGEs) on Osteoblastic Cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116 (6): 333-340.
17. De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman

## Artículo Original

- A, Pols HA. 2005 Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 16 (12): 1713-1720.
18. Zhen D, Chen Y, Tang X. 2010. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications* 24 (5): 334-344.
19. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. 2008. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 375 (3): 414-419.
20. Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J. 2010. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 635 (1-3): 231-236.