

ACTUALIZACIONES / Review

SÍNDROME METABÓLICO, METFORMINA Y HUESO

Nahuel E. Wanionok* y Antonio D. McCarthy

Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata - Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC), Argentina.

Resumen

El síndrome metabólico se define como un trastorno heterogéneo y multifactorial con riesgo cardiovascular elevado. Actualmente se encuentra en franco crecimiento debido al sedentarismo y la ingesta rica en grasas y azúcares. Su tratamiento incluye la indicación de cambios en el estilo de vida, con realización de actividad física y una alimentación saludable e hipocalórica. Cuando esto no es eficaz, se pueden utilizar diferentes fármacos, y entre los más prescritos se encuentra la metformina, caracterizada por su acción insulino-sensibilizante.

Numerosos trabajos han estudiado la vinculación del síndrome metabólico con el tejido óseo. Se demostró como resultado general, aunque no concluyente, que dicho síndrome se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea y un aumento en la incidencia de fracturas osteoporóticas. Una de las limitacio-

nes de estos estudios clínicos estaría ligada a la gran heterogeneidad de los pacientes con síndrome metabólico. Por otra parte, y dado que diversos estudios preclínicos han sugerido posibles acciones osteogénicas de la metformina, se ha investigado el posible efecto óseo de un tratamiento con este fármaco en personas con hiperglucemia o disglucemia. Varios estudios clínicos muestran que este efecto sería nulo o, en algunos casos, de carácter protector para el sistema óseo. No obstante, se debería tener precaución en el uso de dicho fármaco en pacientes que necesiten dosis altas y/o posean riesgo elevado de fractura, ya que sus altas concentraciones podrían tener consecuencias negativas sobre el metabolismo óseo.

Palabras clave: densidad mineral ósea, fracturas osteoporóticas, metformina, síndrome metabólico.

*E-mail: nahuelwanionok@biol.unlp.edu.ar



Abstract

METABOLIC SYNDROME, METFORMIN AND BONE

Metabolic syndrome is defined as a heterogeneous and multifactorial disorder with high cardiovascular risk. Its incidence is currently growing due to sedentary lifestyles and diets with a high intake of fats and sugars. Treatment for metabolic syndrome begins with changes in lifestyle, such as physical activity and a healthy and hypocaloric diet. When this is not effective, different drugs can be used, and one of the most frequently prescribed is the insulin-sensitizer metformin.

Numerous investigations have evaluated the possible link between metabolic syndrome and alterations in bone metabolism. Although not conclusive, most clinical studies point to

an association between metabolic syndrome, a decrease in bone mineral density and an increase in the incidence of osteoporotic fractures. However, an important limitation of these studies is the great heterogeneity of individuals with metabolic syndrome. In view of preclinical research indicating possible osteogenic actions of metformin, the effects on bone of metformin has been evaluated in patients with hyperglycemia. Most studies have found either no effect on fracture incidence, or a mild protective action. However, since elevated concentrations of metformin might negatively affect bone metabolism, caution should be taken when prescribing this drug for patients who require high doses, and/or have an excess fracture risk.

Keywords: bone mineral density, osteoporotic fractures, metformin, metabolic syndrome.

Se llama síndrome metabólico (SM) la concurrencia de tres o más factores de riesgo para enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y diabetes mellitus tipo 2. Este síndrome se caracteriza por tener una composición heterogénea y, en la actualidad, se encuentra en franco crecimiento debido a estilos de vida sedentarios y dietas ricas en grasas y azúcares. Además del riesgo cardiovascular que lo define, se encuentra en estudio su relación con el tejido óseo. Si bien no existe un consenso marcado, gran parte de las investigaciones respaldan una asociación negativa entre el SM y la salud ósea. Particularmente, se lo relaciona con una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral y columna lumbar. Asimismo, se lo asocia con un deterioro de la microarquitectura ósea y un aumento en el riesgo de fracturas por fragilidad. Entre los tratamientos propuestos para el SM se incluyen cambios en el estilo de vida y, cuando esto no es suficiente, se suelen prescribir fármacos hipolipemiantes, antihipertensivos y/o hipoglucemiantes/normoglucemiantes. A este último grupo pertenece la metformina (MET),

que es un sensibilizador de la insulina. Además de mejorar las anomalías metabólicas de los pacientes, a la MET se le han descrito acciones esqueléticas. La mayoría de los estudios clínicos encuentran que posee efectos nulos o, en algunos casos, protectores del sistema óseo. Sin embargo, se ha expuesto que la MET en altas dosis podría tener consecuencias negativas sobre el metabolismo esquelético, por lo cual debería utilizarse con precaución en pacientes que necesiten dosis altas y/o que posean un riesgo elevado de fractura.

En las siguientes secciones se desarrollará la fisiopatología del SM y los efectos metabólicos de sus tratamientos, haciendo hincapié en las posibles consecuencias sobre la microarquitectura ósea y la incidencia de fracturas por fragilidad.

1. Síndrome metabólico (SM)

1.1 Definición

El SM se define como una asociación de tres o más componentes que aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y diabetes mellitus tipo 2.¹ Estos

componentes incluyen obesidad central, triglicéridos elevados, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuido, presión arterial elevada y niveles altos de glucosa en ayunas y/o intolerancia a la glucosa.² Si bien existen distintas definiciones de acuerdo con

las diferentes sociedades de expertos, todos establecen que los componentes centrales son los anteriormente mencionados. A su vez, los criterios clínicos establecidos por cada una de estas sociedades pueden diferenciarse entre sí, lo cual se demuestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Diferentes definiciones de SM según las Sociedades de Expertos.

	Circunf. abdominal	Glucemia	Presión arterial	TG	HDLc	Diagnóstico
OMS⁴	Relación cintura/cadera > 0,9 (hombres) > 0,85 (mujeres) o IMC > 30 kg/m ²	DM T2 TGA TGNI	≥ 140 mm Hg sistólica y ≥ 90 mm Hg diastólica	> 150 mg/dL	< 35 mg/dL (hombres) < 39 mg/dL (mujeres)	3 componentes o más, siendo uno de ellos RI
NCEP-ATPIII⁸	> 40" (hombres) > 35" (mujeres)	DM T2 TGA Glucemia elevada tratada	≥ 130 mm Hg sistólica y ≥ 85 mm Hg diastólica o hipertensión tratada	> 150 mg/dL	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres)	3 componentes o más
IDF⁹	> 37" (hombres) > 32" (mujeres) o IMC > 30 kg/m ²	DM T2 TGA Glucemia elevada tratada	≥ 130 mm Hg sistólica y/o ≥ 85 mm Hg diastólica o hipertensión tratada	> 150 mg/dL o TG tratados	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres) o HDLc tratado	3 componentes o más, siendo uno de ellos obesidad abdominal
EGIR¹⁰	> 37" (hombres) > 32" (mujeres)	TGA TGNI	≥ 140 mm Hg sistólica y ≥ 90 mm Hg diastólica o hipertensión tratada	> 150 mg/dL	< 39 mg/dL (hombres y mujeres)	3 componentes o más, siendo uno de ellos RI
AHA/NHLBI¹¹	> 40" (hombres) > 35" (mujeres)	DM T2 TGA Glucemia elevada tratada	≥ 130 mm Hg sistólica y/o ≥ 85 mm Hg diastólica o hipertensión tratada	> 150 mg/dL o TG tratados	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres) o HDLc tratado	3 componentes o más
ACE/AACE¹²	> 40" (hombres) > 35" (mujeres) o IMC > 25 kg/m ²	TGA	≥ 130 mm Hg sistólica y/o ≥ 85 mm Hg diastólica	> 150 mg/dL	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres)	No especifica número mínimo de componentes

ACE/AACE: American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists; AHA: American Heart Association; ATPIII: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; DM T2: diabetes mellitus tipo 2; EGIR: European Group for study of Insulin Resistance; HDLc: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; IDF: International Diabetes Federation; NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute; OMS: Organización Mundial de la Salud; RI: Resistencia a la insulina, TG: triglicéridos; TGA: tolerancia a la glucosa alterada; TGNI: tolerancia a la glucosa normal con insulinoresistencia.



El aumento de la prevalencia de la obesidad se ha relacionado con el aumento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a la glucosa, lo que, como hemos dicho, está fuertemente relacionado con el SM. El SM se encuentra en marcado ascenso en el mundo debido principalmente al incremento de estilos de vida sedentarios con alta ingesta calórica, particularmente de grasas saturadas y azúcares añadidos.³

El SM es una patología muy relevante ya que produce diferentes alteraciones sistémicas. Entre las más frecuentes se encuentra su causalidad en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como enfermedad coronaria e infarto de miocardio.⁴ Otra complicación es el elevado riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (de hasta cinco veces mayor que en personas sin SM), relacionado con el aumento de tamaño de los adipocitos abdominales subcutáneos.⁵ En el hígado se incrementa el depósito de lípidos provocando la inducción de esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis y cirrosis.⁶ Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con SM presentan un mayor riesgo de enfermedades renales, hipogonadismo, neuropatías y diferentes tipos de cáncer.^{6,7}

1.2 Fisiopatología del SM

En la actualidad aún se encuentra en debate si los distintos componentes del SM provocan un proceso patológico en común, o si cada uno de ellos conforma una patología diferente. Entre los mecanismos más propuestos se encuentran la inducción de resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la adiposidad visceral¹³⁻¹⁶ (Figura 1).

Resistencia a la insulina

El SM se vincula estrechamente con una resistencia a la acción de la insulina; sin embargo, aproximadamente el 30% de las personas con SM no presentan esta situación.¹⁷ Las principales acciones hipoglucemiantes de la insulina son: aumentar la captación de la glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo, e inhibir

la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática y la lipólisis. La resistencia a esta hormona se refleja en una alta insulinemia que no es capaz de disminuir las concentraciones plasmáticas de la glucosa hacia la normalidad, principalmente en condiciones posprandiales. Esto aceleraría la aterogénesis por diferentes mecanismos, que incluyen un aumento en la formación de productos de glicación avanzada (AGEs), principalmente sobre el colágeno presente en las paredes vasculares; promoviendo complicaciones macrovasculares.^{18,19} Asimismo, el aumento de ácidos grasos libres circulantes provoca alteraciones en los mecanismos de señalización de la insulina,^{14,17,20} y la lipólisis en el tejido adiposo visceral aumenta el flujo de estos hacia el hígado, profundizando la resistencia a la insulina.²¹

Adiposidad visceral

Varios estudios recientes confirmaron que el tejido adiposo posee funciones endocrinas relacionadas estrechamente con el desarrollo del SM y la resistencia a la insulina. Este tejido secreta diferentes hormonas como leptina y adiponectina, citoquinas inflamatorias (interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]), y péptidos (angiotensinógeno, resistina, inhibidor del activador del plasminógeno [(PAI-1]).

En lo que respecta a las hormonas, la leptina es producida mayormente por el tejido adiposo de forma directamente proporcional a la grasa corporal involucrada en la regulación de la homeostasis energética.^{22,23} En cuanto a las hormonas secretadas, la leptina tiene un papel muy importante en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético. Entre sus principales funciones se encuentran: mantener la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina.²⁴ Cuando las reservas de energía son adecuadas, esta hormona induce una reducción del apetito con menor ingesta de alimentos, e incrementa el gasto de energía.¹⁶ A diferencia de la leptina, la adiponectina se caracteriza por sus efectos antiinflamatorios, antiaterogénicos e insulino-sensibilizantes. Sus niveles plasmáticos se encuentran regulados

negativamente por la acumulación de grasa visceral y son menores en personas obesas y con SM.^{25,26} De hecho, la relación adiponectina/leptina se utiliza como marcador de disfunción del tejido adiposo, se correlaciona estrechamente con la resistencia a la insulina y es más eficaz que la medición de cada hormona por separado. Por lo tanto, esta relación se ha propuesto como un marcador predictivo del SM.²³

Inflamación crónica

La resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, caracterizados por estar presentes en el SM, desencadenan un estado proinflamatorio activando diferentes cascadas de señalización, que pueden evaluarse a través del incremento de distintos marcadores inflamatorios, entre los que encontramos: TNF- α , IL-6 y proteína C-reactiva (PCR).^{16,27}

La producción de IL-6 en el tejido adiposo visceral es mucho mayor que la que se observa en el tejido adiposo subcutáneo. Esta mayor

producción se ha relacionado con un riesgo superior para el desarrollo de resistencia a la insulina,²⁸ dado que IL-6 aumenta el almacenamiento de triglicéridos.²⁹ Similarmente, TNF- α restringe la captación de glucosa estimulada por la insulina y es sobreexpresado en el tejido adiposo de personas con obesidad.^{30,31} Por otra parte, la PCR es de síntesis hepática, y su secreción plasmática está mediada por citoquinas proinflamatorias como las anteriormente mencionadas.³² Su producción también puede ser estimulada por hiperglucemia y/o hipertrigliceridemia. Los niveles de PCR leve o moderadamente aumentados son indicadores de inflamación de bajo grado, por lo cual se la suele utilizar como un predictor del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.³³⁻³⁵

1.3 Manejo y tratamientos del SM

La mayoría de las personas con SM tienen obesidad o sobrepeso y un estilo de vida sedentario. Por lo tanto, con el objetivo de revertir esta

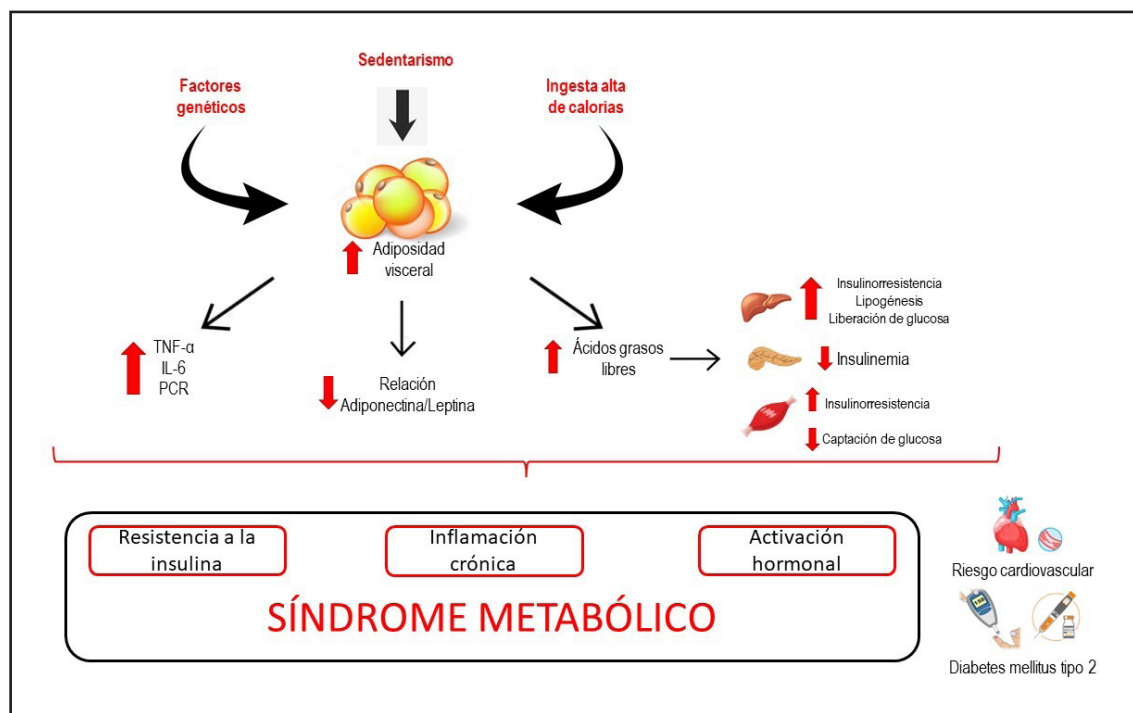


Figura 1. Breve descripción de la fisiopatología del síndrome metabólico.



patología, se promueve aumentar la actividad física, disminuir la ingesta calórica e incorporar alimentos saludables a la dieta. El principal objetivo es generar un balance energético negativo debido a una disminución en la incorporación de calorías y un aumento del ejercicio físico.^{2,7,18} Además, disminuir el peso corporal entre un 5 y 10% tiene importantes efectos beneficiosos en cada uno de los factores de riesgo metabólicos.^{1,7,17}

Aquellos pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida no generan cambios metabólicos suficientes suelen ser tratados farmacológicamente con el fin de manejar individualmente los componentes del SM.

En la actualidad existen diferentes medicamentos, y los más frecuentes son: las tiazolidinedionas y la metformina (MET), ambas relacionadas con el aumento de la tolerancia a la glucosa y una mejora en el perfil lipídico. En el caso de las primeras (agonistas de PPAR gamma [PPAR γ]), logran sus efectos desplazando la grasa intraabdominal al depósito de grasa subcutánea, lo cual es metabólicamente favorable. Por otro lado, la MET es una biguanida no metabolizable, por lo que es excretada sin cambios por el riñón con una vida media aproximada de 5 horas.³⁶⁻³⁸ Disminuye los niveles glucémicos en ayunas y posprandiales al actuar sobre el hígado, su principal órgano diana. En este órgano, reduce la síntesis de glucosa al inhibir principalmente la gluconeogénesis independientemente de la estimulación de la insulina; por lo que no causa hipoglucemia o hiperinsulinemia. Además, aumenta la captación periférica de este azúcar y su metabolismo anaeróbico en el intestino.^{39,40} En la actualidad, aún no se encuentran completamente dilucidados los mecanismos por los que actúa la MET. Sin embargo, se sabe que una de sus principales acciones es inhibir el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, aumentando las relaciones AMP/ATP y ADP/ATP, y, consecuentemente, se activa la AMPK (del inglés 5' AMP-activated protein kinase). Esta quinasa es el principal sensor de bioenergía, y puede mejorar el transporte de

glucosa e inhibir las enzimas que forman parte de la gluconeogénesis.^{41,42}

Un tercer grupo de medicamentos ampliamente utilizados en pacientes con SM son las estatinas, administradas con el objetivo de controlar la dislipemia. A su vez, tienen efectos beneficiosos sobre eventos inflamatorios y cardiovasculares y sobre la función endotelial. Por último, para tratar la hipertensión se recomienda usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina, debido a que los diuréticos y betabloqueantes en dosis altas pueden empeorar la resistencia a la insulina y la dislipemia.^{2,7}

2. SM, MET y sus posibles efectos en el hueso SM y hueso

En patologías metabólicas como diabetes mellitus y SM, el estado proinflamatorio, el estrés oxidativo y la hiperglucemia pueden causar un aumento de la formación de AGEs. En estas situaciones, el colágeno tipo 1 presente en la matriz extracelular ósea (con exceso de AGEs) puede formar menos entrecruzamientos secundarios y terciarios de origen enzimático, lo cual altera sus propiedades tensiles y así la biomecánica ósea. Además, los AGEs acumulados en la matriz extracelular del hueso pueden interactuar con receptores específicos (tal como el RAGE) expresados por las células óseas. Esto afecta la homeostasis y la actividad de células estromales mesenquimáticas, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, induciendo un menor recambio óseo, lo cual tiende a disminuir la calidad del material por acumulación de microimperfecciones. Este es un proceso no regulado y acumulativo que puede alterar la resistencia ósea aun en ausencia de una DMO disminuida y que se asocia con una mayor incidencia de fracturas de bajo estrés.^{19,20,43}

Se sabe que las células estromales mesenquimáticas de la médula ósea (CEMO) tienen la propiedad de ser células pluripotentes capaces de diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condrocitos, entre otros tipos celulares. El microambiente en el que se encuentren

las CEMO comprometerá su diferenciación a un tipo celular específico, lo que se relaciona ampliamente con el uso de fármacos, tipos de dietas o condiciones metabólicas individuales.^{44,45} En diferentes estudios *ex vivo* se ha encontrado una caída del perfil osteogénico de estas células provenientes de ratas con diferentes modelos de hiperglucemia o disglucemia, mostrando una disminución en su actividad de fosfatasa alcalina ósea (FAL), producción de colágeno tipo 1 y capacidad de mineralización de la matriz extracelular; ya sea en un estadio basal o posteriormente a una diferenciación osteogénica *in vitro*.⁴⁶⁻⁴⁸ Dado que la formación y remodelación ósea se vinculan con el balance de diferenciación osteogénico/adipogénico de las CEMO, esto podría afectar la estructura y función del hueso. En el caso del SM, el estado proinflamatorio y el estrés oxidativo en la médula ósea (aun en ausencia de una hiperglucemia franca) tenderían hacia un incremento en la diferenciación adipogénica en comparación con lo que ocurre en condiciones normales, pudiendo afectar perjudicialmente al hueso al disminuir la formación y remodelación del tejido óseo. Esto ocurre debido a un aumento en la expresión de PPAR γ y, en consecuencia, un desequilibrio en la relación Runx2/PPAR γ . Asimismo, el incremento de la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS), debido a este estadio, conduce a una reducción de la expresión de la vía canónica de señalización Wnt. La vía del Wnt fisiológicamente favorece la proliferación, diferenciación y maduración de osteoblastos, e inhibe la diferenciación de las CEMO a adipocitos;^{49,50} por lo tanto la inhibición de esta vía mediada por un exceso de ROS genera efectos antiosteogénicos y proadipogénicos. La unión de Wnt a su receptor mantiene los niveles citoplasmáticos de β -catenina adecuados para su translocación nuclear, y así poder activar la transcripción de genes diana (proosteoblastogénicos en condiciones fisiológicas, o antioxidantes como la superóxido dismutasa en caso de acumulación de ROS).⁵¹ Asimismo, algunos estudios recientes han revelado que la hiperglucemia podría activar la vía

de señalización Notch, la cual interactuaría con otras vías como BMP y Wnt, comprometidas con promover la osteoblastogénesis.^{52,53} Por otra parte, también se demostró que la hiperglucemia aumenta la producción de esclerostina, lo que promueve la diferenciación de las CEMO hacia adipocitos por inhibición de la vía osteogénica canónica.⁵⁰

Existen varios estudios clínicos realizados con el objetivo de investigar posibles efectos del SM sobre diferentes parámetros del tejido óseo. Sin embargo, aún no se obtienen resultados del todo concluyentes. Principalmente se han investigado los efectos del SM (o de sus componentes individuales) sobre la densidad mineral ósea (DMO) y sobre la incidencia de fracturas por fragilidad. La mayoría de los estudios han demostrado que el SM incide negativamente sobre la DMO y, a su vez, incrementa las probabilidades de sufrir una fractura osteoporótica, teniendo una mayor incidencia al aumentar el número de componentes de este síndrome.⁵⁴⁻⁵⁶ No obstante, otros estudios no han logrado demostrar una asociación directa entre los efectos del SM y el tejido óseo,^{57,58} como tampoco en algunos se ha visto una asociación positiva.⁵⁹ En este último caso podría deberse al elevado IMC y la distribución de la grasa corporal, lo que actuaría como efecto protector frente a posibles fracturas.

Una explicación de las diferencias entre los estudios recientemente mencionados podría ser la heterogeneidad de la composición del SM, como también los diferentes criterios para su diagnóstico proporcionados por las distintas sociedades de expertos. Adicionalmente, existen características propias de cada población como género, edad, IMC, a lo que se suma una gran variabilidad en sus hábitos de vida, por ejemplo: tabaquismo, consumo de alcohol, inactividad física, consumo de medicamentos, entre otras. Es por eso que encontramos una gran dificultad para que estos datos sean ajustados en cada uno de los estudios, o incluso no se han realizado dichos ajustes en algunos de ellos. Por lo tanto, no se puede trazar un



paralelismo absoluto entre todas las investigaciones realizadas hasta el momento. A su vez, es importante plantear si necesariamente se debiera tomar el SM como un todo, o sería interesante evaluar el efecto de cada uno de sus componentes individuales sobre el hueso.⁵⁷

Tratamientos con MET y sus efectos en el hueso

MET es uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 y se prescribe con frecuencia para pacientes con SM y/o intolerancia a la glucosa. Como hemos mencionado, actúa disminuyendo los niveles de glucemia en ayunas y posprandiales al reducir la gluconeogénesis en el hígado y al mejorar la captación de glucosa en los tejidos periféricos.^{39,40}

Se han realizado numerosos estudios *in vitro* sobre los efectos de MET sobre la diferenciación de las CEMO. En su amplia mayoría, estos indican un efecto proosteogénico de este fármaco. Se observó un desplazamiento del equilibrio hacia el fenotipo osteoblástico promovido por un incremento en la expresión de Runx2 (*Runx2 related transcription factor 2*) y una activación de la AMPK.^{48,60-63} Runx2 es el principal regulador transcripcional requerido para la determinación del linaje osteoblástico, y su expresión es favorecida por la acción de esta quinasa.⁶⁴ Una vez incorporada en el osteoblasto, la MET induce la activación de la AMPK mediante su fosforilación. Esto tiene como consecuencia un aumento de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y, por ende, de la producción de óxido nítrico (NO), promoviendo la proliferación de osteoblastos. Adicionalmente, una vez que la AMPK es activada, impulsa la diferenciación osteoblástica a través de la expresión de Runx2, como también la mineralización mediante el heterodímero SHP. Por otra parte, la MET provoca una reducción en la relación RANKL/OPG, disminuyendo el reclutamiento y la resorción ósea de osteoclastos. Por lo tanto, este fármaco tendría como efecto promover la osteoblastogénesis y la formación ósea, al mismo tiempo que inhibe la actividad de los osteoclastos.^{64,65}

En la mayoría de los estudios preclínicos se

ha observado que la MET posee un efecto protector sobre el sistema óseo. Por una parte, se demostró que 4 a 8 semanas de tratamiento con este fármaco mejora la DMO y la microarquitectura esquelética en ratones normales⁶⁰ y resistentes a la insulina,⁶⁶ así como en ratas adultas ovariectomizadas.⁶⁷ También se ha demostrado que en 3 semanas de tratamiento previno la disminución de la densidad osteocítica causada por un SM experimental, pero sin inducir grandes modificaciones en la microarquitectura del hueso.⁴⁷ Sin embargo, un estudio realizado por La Fontaine y cols. mostró que, luego de 6 semanas con MET, se observó un efecto perjudicial sobre la reparación de fracturas inducidas en fémures de ratas diabéticas.⁶⁸ Además, otro estudio no encontró ningún efecto de la MET sobre la reparación de fracturas óseas en ratones ovariectomizados, luego de 4 semanas de tratamiento.⁶⁹ En un estudio preclínico en ratas diseñado para evaluar el efecto a largo plazo (3 meses) del tratamiento con MET, se encontró que este fármaco (tanto en presencia como en ausencia de SM) induce una disminución significativa en la capacidad de regeneración de una lesión ósea, así como en la DMO y la arquitectura de huesos apendiculares con alteración de sus propiedades biomecánicas.⁷⁰ Así pues, debe tenerse mucho cuidado al interpretar estos resultados ya que el efecto de este fármaco insulino-sensibilizante sobre el tejido óseo podría depender de la dosis empleada, la duración del tratamiento y la especie en estudio.

Los estudios clínicos realizados son, en su gran mayoría, del tipo observacional y sobre personas con hiperglucemia. En muchos de ellos se determinó que no hay diferencias en relación con la DMO o en la incidencia de fracturas con respecto a aquellas personas hiperglucémicas no tratadas con MET.⁷¹⁻⁷⁵ Sin embargo, algunas investigaciones sugieren un menor riesgo de fractura ósea asociado con dicho tratamiento, observando un efecto protector para el sistema esquelético,⁷⁶⁻⁷⁸ similar a lo visto en gran parte de los estudios preclínicos. Adicionalmente, un estudio reciente de Wang y cols. demostró que

la MET en diferentes dosis (1 y 2 gramos diarios) mejoró la DMO en hombres adultos mayores. No obstante, ellos mismos advierten que una alta concentración de MET podría inhibir la formación ósea.⁷⁹

Hasta el momento existe un solo ensayo clínico prospectivo donde se evaluó el metabolismo óseo y riesgo de fracturas en individuos con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes y normoglucemiantes. Este ensayo fue el *Asian Diabetes Outcomes Prevention Trial* (ADOPT), donde el tratamiento con MET se asoció a una disminución significativa en los marcadores séricos de formación y resorción ósea, lo que indica una menor remodelación ósea. Sin embargo, el tratamiento con MET no afectó la incidencia de fracturas.⁸⁰ Estos hallazgos concuerdan con otros estudios realizados sobre células estromales mesenquimáticas de médula ósea, donde se encontró que la MET promovía su apoptosis y la inducción de una mayor adiposidad medular.⁸¹ Estas investigaciones sugieren que la diferenciación osteogénica de la CEMO podría ser negativamente afectada por altas concentraciones de MET.⁸¹⁻⁸³ Así, MET podría tener efectos proosteogénicos o antiosteogénicos en función de la dosis utilizada.

En conclusión (Figura 2), el SM parecería

afectar, mediante distintos mecanismos abordados en esta revisión, al metabolismo óseo y la incidencia de fracturas. Sin embargo, este síndrome se caracteriza por ser muy heterogéneo y sería importante estudiar los efectos óseos de cada uno de sus componentes por separado. Además, tendría suma relevancia poder realizar acuerdos con el fin de estandarizar los ajustes de cada uno de los parámetros estudiados con el objetivo de obtener resultados más congruentes. A su vez, aunque los tratamientos con MET en pacientes con hiperglucemia o disglucemia parecerían tener un efecto nulo o, en algunos casos, protector para el sistema óseo, una investigación reciente indica que la MET tiende a prescribirse en pacientes con un menor riesgo global de fracturas.⁸⁴ Debido a los posibles efectos antiosteogénicos de concentraciones elevadas de MET, sería conveniente tener precaución en su uso para aquellos pacientes que necesiten una dosis alta y/o que posean un alto riesgo de fractura.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: febrero 2023

Aceptado: mayo 2023

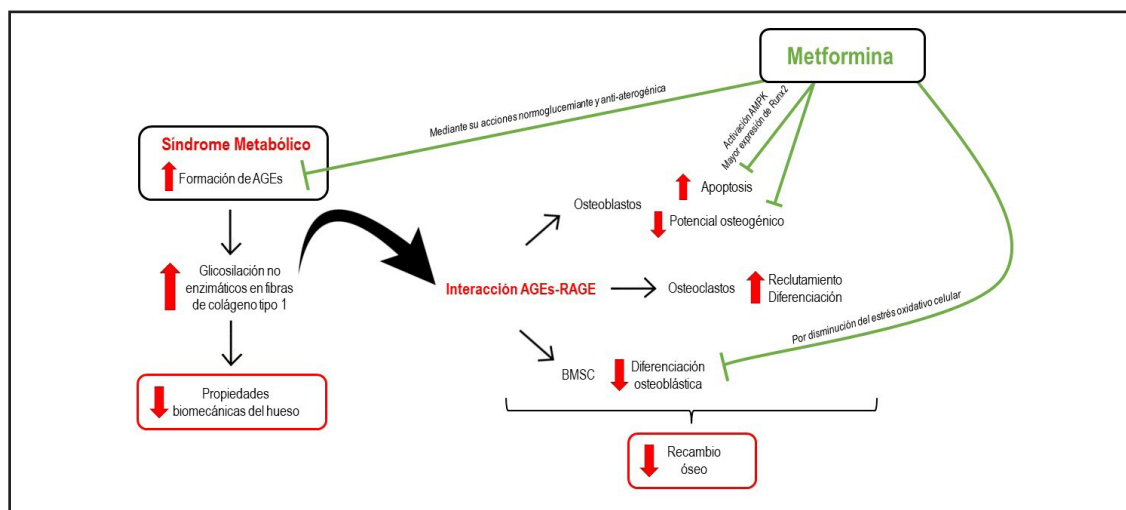


Figura 2. Consecuencias del síndrome metabólico sobre el tejido óseo y los posibles efectos de un tratamiento con metformina.



Referencias

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
3. Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10:138.
4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469- 80.
5. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 2005; 149, 33-45.
6. Cornier MA, Dabelea D, Hernández, TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29:777-822.
7. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicologic pathology* 2009; 37(1):18-20.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
9. Mc Cracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*, 2018; 36:14-20.
10. Balkau B, Charles M.-A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med A J Br Diabet Assoc* 1999; 16:442-3.
11. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:1-8.
12. Einhorn D. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocrine Practice* 2003; 9(Supplement 2):5-21.
13. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26(4):364-73.
14. DiNicolantonio JJ, Mehta V, Onkaramurthy N, O'Keefe JH. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61(1):3-9.
15. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*; 2019; 40(6):1447-67.
16. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* 2022; 23(2):786.
17. Han TS, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Medicine* 2014; 43(2):80-7.
18. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes. *Am Heart J* 2005; 149, 20-32.
19. McCarthy AD, Molinuevo MS, Cortizo AM. AGEs and bone ageing in Diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 2013; 4:6.
20. Pollock NK, Bundy V, Kanto W, et al. Greater fructose consumption is associated with cardiometabolic risk markers and visceral adiposity in adolescents. *J Nutr* 2012; 142(2), 251-7.
21. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* 2013; 5(6):2019-27.

22. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front Neurosci* 2013; 7:51.
23. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, et al. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *Sci Rep* 2017; 7(1):6619.
24. Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine* 2019; 121:154735.
25. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 18(1):37-45.
26. Scheid MP, Sweeney G. The role of adiponectin signaling in metabolic syndrome and cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15:157-67.
27. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants* (Basel) 2020; 9(3):236.
28. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 2007; 132(6):2169-80.
29. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol* 2017; 37:35-40.
30. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2(2):82-104.
31. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Møller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF-alpha and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(1):E108-14.
32. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* 2018; 13:9:754.
33. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51(4):1131-7.
34. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg* 2015; 70(3):193-9.
35. Kanmani S, Kwon M, Shin MK, Kim MK. Association of C-Reactive Protein with Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, and Role of Obesity and Hypertension: A Large Population-Based Korean Cohort Study. *Sci Rep* 2019; 9(1):4573.
36. Gormsen LC, Sundelin EI, Jensen JB, et al. In Vivo Imaging of Human ¹¹C-Metformin in Peripheral Organs: Dosimetry, Biodistribution, and Kinetic Analyses. *J Nucl Med* 2016; 57(12):1920-6.
37. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev* 2021; 42(1):77-96.
38. Szymczak-Pajor I, Wenclewska S, Śliwińska A. Metabolic Action of Metformin. *Pharmaceuticals* (Basel) 2022; 15(7):810.
39. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017; 60(9):1566-76.
40. Fujita Y, Inagaki N. Metformin: New Preparations and Nonglycemic Benefits. *Curr Diabetes Rep* 2017; 17(1):5.
41. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60(9):1577-85.
42. Feng J, Wang X, Ye X, et al. Mitochondria as an important target of metformin: The mechanism of action, toxic and side effects, and new therapeutic applications. *Pharmacol Res* 2022; 177:106114.
43. Asadi-pooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *Journal of the Endocrine Society* 2019; 3(10): 1799-818.
44. Nuttall M E, Gimble JM. Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:290-4.



45. Kawai, Masanobu & Rosen, Clifford. Bone Marrow Fat and Bone Mass. *Translational Endocrinology of Bone*; 2013; 167-79.
46. Felice JI, Gangoiti MV, Molinuevo MS, McCarthy AD, Cortizo AM. Effects of a metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet on bone metabolism in rats. *Metabolism* 2014; 63(2):296-305.
47. Felice J I, Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, Aguirre JI, Cortizo AM. Effects of fructose-induced metabolic syndrome on rat skeletal cells and tissue, and their responses to metformin treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 126:202-13.
48. Tolosa MJ, Chuguransky SR, Sedlinsky C, Schurman L, McCarthy AD, Molinuevo MS. Insulin-deficient diabetes-induced bone microarchitecture alterations are associated with a decrease in the osteogenic potential of bone marrow progenitor cells: preventive effects of metformin. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101:177-86.
49. Kramer I, Halleux C, Keller H, et al. Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010; 30(12):3071-85.
50. Murray CE, Coleman CM. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *Int J Mol Sci* 2019; 20(19):4873.
51. Alonso G, García-Martín A, Muñoz-Torres M. Wnt pathway and sclerostin as new targets for assessment and treatment of osteoporosis. *Med Clin* 2012; 139(14):634-9.
52. Huang KC, Chuang PY, Yang TY, Huang TW, Chang SF. Hyperglycemia inhibits osteoblastogenesis of rat bone marrow stromal cells via activation of the Notch2 signaling pathway. *Int J Med Sci* 2019; 16(5):696-703.
53. Engin F, Yao Z, Yang T, et al. Dimorphic effects of Notch signaling in bone homeostasis. *Nat Med* 2008; 14(3):299-305.
54. von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2007; 18:1337-44.
55. Hwang DK., Choi HJ. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporosis international: a journal established as result of 103 cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*; 2010; 21(3):425-31.
56. Kim HY, Choe JW, Kim HK, et al. Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcified Tissue Int* 2010; 86(5):350-8.
57. Sun K, Liu J, Lu N, Sun H, Ning G. Association between metabolic syndrome and bone fractures: A meta-analysis of observational studies. *BMC endocrine disorders* 2014; 14: 13.
58. Chin KY, Wong SK, Ekeuku SO, Pang K L. Relationship Between Metabolic Syndrome and Bone Health - An Evaluation of Epidemiological Studies and Mechanisms Involved. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2020; 13:3667-690.
59. Muka, T., Trajanoska, K., Kieffe-de Jong, J. C., et al. The Association between Metabolic Syndrome, Bone Mineral Density, Hip Bone Geometry and Fracture Risk: The Rotterdam Study. *PLOS ONE*; 2015; 10(6), e0129116.
60. Marycz K, Tomaszewski KA, Kornicka K, et al. Metformin Decreases Reactive Oxygen Species, Enhances Osteogenic Properties of Adipose-Derived Multipotent Mesenchymal Stem Cells In Vitro, and Increases Bone Density In Vivo. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016:9785890.
61. Lee YS, Kim YS, Lee SY, et al. AMP kinase acts as a negative regulator of RANKL in the differentiation of osteoclasts. *Bone* 2010; 47:926-37.
62. Molinuevo M S, Schurman L, McCarthy AD, et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in

- vitro studies. *J Bone Miner Res*, 2010; 25: 211-21.
63. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, et al. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 2011; 112:2902-9.
64. McCarthy AD, Cortizo AM, Sedlinsky C. Metformin revisited: Does this regulator of AMP-activated protein kinase secondarily affect bone metabolism and prevent diabetic osteopathy. *World J Diabetes*, 2016; 7(6):122-33.
65. Jiating L, Buyun J, Yinchang Z. Role of Metformin on Osteoblast Differentiation in Type 2 Diabetes. *Biomed Res Int* 2019; 2019:9203934.
66. Wang C, Li H, Chen SG, et al. The skeletal effects of thiazolidinedione and metformin on insulin-resistant mice. *J Bone Miner Metab* 2012; 30(6):630-7.
67. Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 635(1-3):231-6.
68. La Fontaine J, Chen C, Hunt N, Jude E, Lavery L. Type 2 diabetes and metformin influence on fracture healing in an experimental rat model. *J Foot Ankle Surg* 2016; 55(5), 955-60.
69. Jeyabalan J, Viollet B, Smitham P, et al. The anti-diabetic drug metformin does not affect bone mass in vivo or fracture healing. *Osteoporos Int* 2013; 24(10):2659-70.
70. Wanionok, NE. Alteraciones óseas asociadas al Síndrome Metabólico en ratas: evaluación preclínica de un tratamiento oral con metformina. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional de La Plata; 2023.
71. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005; 48(7):129299.
72. Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, Canning C, Levin R, Stürmer T. A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8):2792-8.
73. American Diabetes Association. Treatment effects on measures of body composition in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36:1742-8.
74. Choi HJ, Park C, Lee YK, Ha YC, Jang S, Shin CS. Risk of fractures and diabetes medications: a nationwide cohort study. *Osteopor Int* 2016; 27:2709-15.
75. Schwartz AV, Pan Q, Aroda VR, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle and metformin interventions in DPP on bone density. *Osteoporos Int* 2021; 32(11):2279-87.
76. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168(8):820-5.
77. Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2008; 31(2):199-203.
78. Oh TK, Song IA. Metformin therapy and hip fracture risk among patients with type II diabetes mellitus: A population-based cohort study. *Bone* 2020; 135:115325.
79. Wang LX, Wang GY, Su N, Ma J, Li YK. Effects of different doses of metformin on bone mineral density and bone metabolism in elderly male patients with type 2 diabetes mellitus. *World J Clin Cases* 2020; 8(18):4010-6.
80. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et al. Effect of Rosiglitazone, Metformin, and Glyburide on Bone Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:134-42.
81. Duan W, Zou H, Zang N, Ma D, Yang B, Zhu L. Metformin increases bone marrow adipose tissue by promoting mesenchymal stromal cells apoptosis. *Aging (Albany NY)* 2023;15(2):542-52.
82. Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on



- osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol* 2006; 536:38-46.
83. Sun R, Liang C, Sun Y, Xu Y, Geng W, Li J. Effects of metformin on the osteogenesis of alveolar BMSCs from diabetic patients and implant osseointegration in rats. *Oral Diseases* 2022; 28(4):1170-80.
84. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay RS. Scottish Diabetes Research Network Epidemiology G. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 2012; 55:2929-37.
-