

RELACIÓN DE DIABETES MELLITUS CON LA SALUD ÓSEA

RELATIONSHIP OF DIABETES MELLITUS WITH BONE HEALTH

Santoyo-Pérez, Ilani¹; Ascencio-Guerrero, Javier¹; Alcalá-Camarillo, Karen¹; López-Briones Sergio², Rodríguez-Miranda, Esmeralda²

Licenciatura en Médico Cirujano, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato¹.

Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato²

k.alcalacamarillo@ugto.mx

ja.ascencioquerrero@ugto.mx

jp.santoyoperez@ugto.mx

lobrisug@ugto.mx

erodriguez@ugto.mx

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica y compleja caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). Además de los síntomas clásicos como la poliuria, polidipsia, pérdida de peso y visión borrosa; la cronicidad de la hiperglucemia tiene potenciales riesgos a largo plazo. Recientes investigaciones han demostrado que la DM afecta significativamente la salud ósea alterando la densidad mineral ósea (DMO), predisponiendo al desarrollo de osteoporosis y mayor riesgo de fracturas. En el presente trabajo utilizamos un modelo experimental de diabetes en ratas para evaluar macroscópicamente la morfología del fémur. Al analizar las variables de este estudio, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de ratones con hiperglucémica. Es importante mencionar que este trabajo forma parte de un proyecto cuyo principal propósito es evaluar la estructura cristalina de la hidroxiapatita de fémur en condiciones de hiperglucemia.

Palabras clave: diabetes, salud ósea, DMO, osteoporosis, fractura.

Introducción

¿Qué es diabetes?

La DM es una enfermedad metabólica crónica y compleja caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). La enfermedad crónica se desarrolla cuando el páncreas no produce suficiente insulina (hormona que regula el nivel de glucosa plasmática), o cuando el cuerpo no utiliza la insulina producida o lo hace de manera deficiente. Dentro de los procesos patológicos para el desarrollo de la DM se encuentran la destrucción autoinmune o de origen idiopático de las células beta (β) pancreáticas ocasionando alteraciones en los niveles de insulina o anomalías que generan resistencia a su acción (1,2).

Una forma de diagnosticar la DM es midiendo el nivel de glucosa plasmática en ayunas. De acuerdo con esta prueba, la Asociación Americana de Diabetes refiere que menos de 100 mg/dl es normal, de 101 mg/dl a 125 mg/dl se considera prediabetes y 126 o más es diabetes (2).

La DM se clasifica en dos grandes categorías, la primera es la diabetes tipo 1, que se caracteriza por la deficiencia absoluta en la secreción de insulina debido a una destrucción de las células β del páncreas por el sistema inmune (es considerada de origen autoinmune); la segunda es la diabetes tipo 2, donde hay una combinación entre producción inadecuada y resistencia a la acción de la insulina (2). Además de estas grandes categorías existen otras como: la diabetes gestacional, y la diabetes por otras causas (ej. enfermedades del páncreas exocrino, inducida por fármacos o sustancias, entre otros).

Dentro de los síntomas comunes de la diabetes se encuentran la poliuria, polidipsia, pérdida de peso y visión borrosa. Sin embargo, la cronicidad de la hiperglucemia tiene potenciales riesgos a largo plazo ya que se asocia con complicaciones en la visión con posible pérdida de la vista, nefropatías llegando a la falla renal, neuropatías periféricas con riesgo de úlceras en pies y amputaciones, complicaciones cardiovasculares (2,3,4) y además de un daño en la salud del hueso predisponiendo al desarrollo de osteoporosis y un mayor riesgo de fractura (5).

Epidemiología de la diabetes

De acuerdo con observaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 1980 se ha observado una tendencia alarmante en el aumento de la prevalencia mundial de DM, pasando a ser 108 millones de personas enfermas en 1980 a 422 millones en el 2014. Este aumento se observó principalmente en países de ingresos bajos y medios (6).

En el año 2022, se estimó que el 10.5% de población mundial tenía DM, de estos la mitad desconocía que vivían con esta afección. Se calcula que para el 2045 la población con DM aumentará de 10.5% a 12.2% y con ello también se incrementará la demanda de servicios médicos, lo que puede implicar una carga económica importante para los diferentes países (7).

De manera alarmante, en México se ha registrado un aumento en la prevalencia de prediabetes, que pasó de 12.7% en 2006 a 16.8% para el 2018. Los últimos resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del año 2022 arrojan una prevalencia de prediabetes, diabetes diagnosticada y no diagnosticada del 22,1 %, 12.6 % y 5.8 %, respectivamente, con una DM total del 18.3 % (8). En el estado de Guanajuato la prevalencia de DM reportada fue de 9.9%, encontrándose 2.7% por debajo de la media nacional (9). Estos datos convierten a la DM en la segunda causa de muerte en México y la entidad, después de la cardiopatía isquémica, representando un reto para el gobierno para implementar estrategias de prevención, control y tratamiento de la DM. La mortalidad debido a la DM por edad aumentó en un 3% entre 2000 y 2019; en este último la enfermedad causó alrededor de 2 millones de muertes.

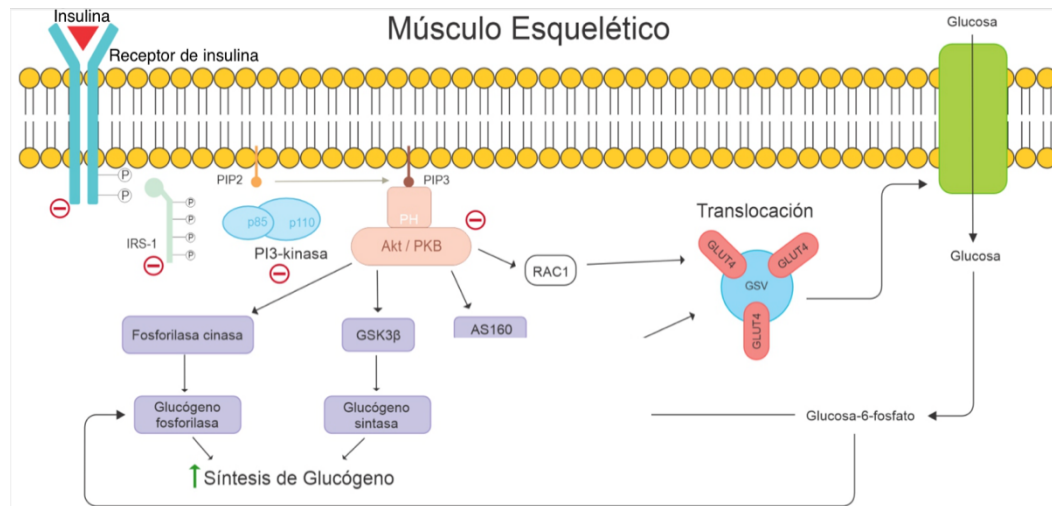
Mecanismos moleculares de la insulina en la DM

La insulina es un péptido de 51 aminoácidos producido y secretado por las células β de los islotes pancreáticos. Es la principal responsable de controlar la captación, utilización y almacenamiento de la glucosa y su polímero. La insulina regula la entrada de glucosa en las células para la obtención de energía, así como el transporte y almacenamiento de esta en forma de glucógeno, además de equilibrar los niveles de glucosa en la sangre (10).

Sus acciones comienzan cuando se une a su receptor de tirosin cinasa el cual fosforila los sustratos IRS y recluta a la fosfatidilinositol-3-OH cinasa (PI3K), quien cataliza la producción de PIP3 a partir de PIP2, permitiendo la activación de Akt, encargado de regular diversos procesos metabólicos como lo son: la síntesis de glucógeno, la adipogénesis, el transporte de glucosa y la síntesis de proteínas, (Figura 1) (11).

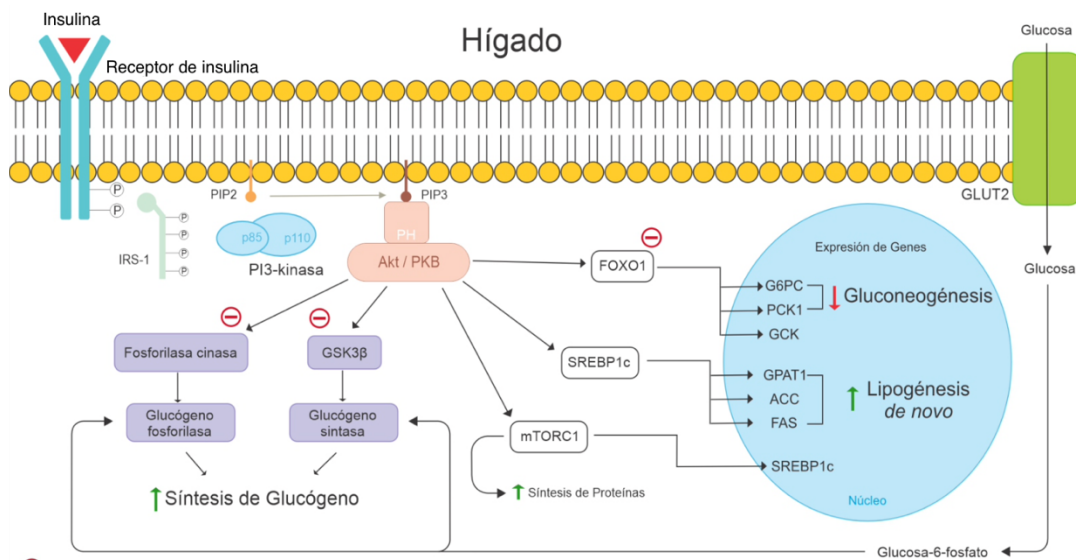
La insulina posee importantes actividades sobre sus órganos blanco o también llamados insulino dependientes los cuales son el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo principalmente (11,12).

- En el Músculo Esquelético, la insulina promueve la captación de glucosa mediante la captación de las vesículas de almacenamiento del transportador GLUT4 y estimula la síntesis de glucógeno (Figura 1A).
- En el Hígado, la insulina inhibe la gluconeogénesis por supresión del gen FOXO1, por otro lado, incrementa la síntesis de glucógeno hepático y lipogénesis de novo, así como promueve la síntesis de proteínas (Figura 1B).
- En el Tejido Adiposo, esta hormona suprime la lipólisis y promueve el transporte de glucosa, al igual que estimula la lipogénesis y adipogénesis (Figura 1C).



⊖ Reducido en Resistencia a la Insulina

A



⊖ Reducido en Resistencia a la Insulina

B

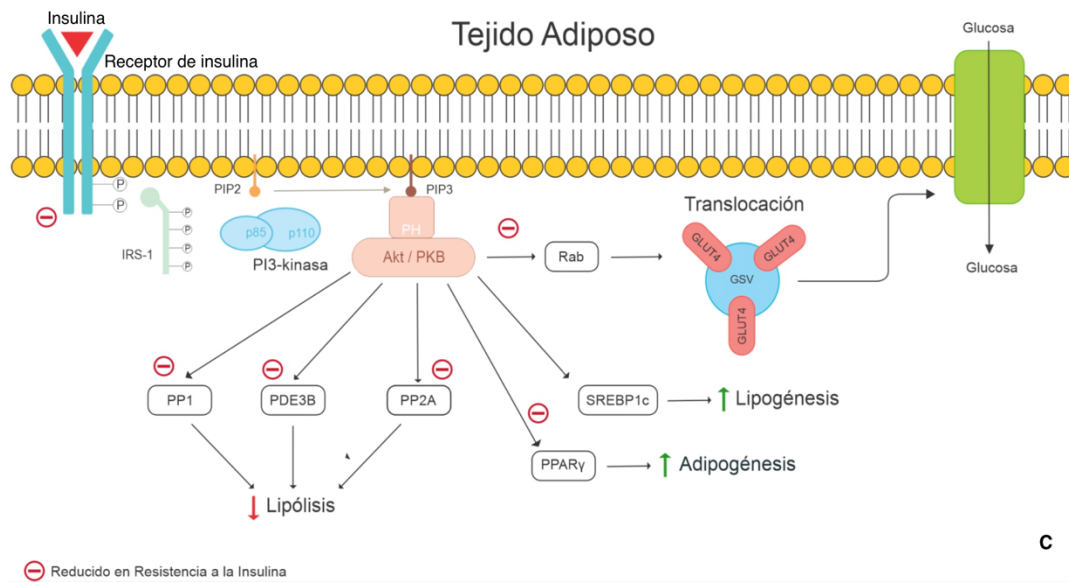


Figura 1. Esquema ilustrativo que representa el papel de señalización y mecanismos moleculares empleados por la insulina en diferentes tejidos.

- **A Músculo esquelético:** Tras la activación de Akt se promueve la captación de glucosa mediante la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática, esto mediado por la inactivación del sustrato de la proteína activadora de GTPasa Akt de 160 kDa (AS160) y la estimulación de la forma unida a GTP del sustrato 1 de la toxina botulínica C3 relacionada con ras (RAC1). Del mismo modo, la insulina estimula la síntesis de glucógeno tras la activación de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) regulada por la inhibición de la glucógeno sintasa (GYS) y la inactivación de la glucógeno fosforilasa.
- **1B Hígado:** Una vez activado Akt se disminuye la gluconeogénesis al suprimir la expresión de genes gluconeogénicos mediados por el gen FOXO1, por otro lado, la insulina aumenta la síntesis de glucógeno hepático al regular GYS2 y la glucógeno fosforilasa a través de GSK3 y PP1. Asimismo, se aumenta lipogénesis hepática de novo al regular positivamente la proteína SREBP-1c.
- **C Tejido adiposo:** Una vez se une la insulina a su receptor suprime la lipólisis que a su vez suprime la producción de glucosa hepática al reducir los sustratos gluconeogénicos, posiblemente mediado por la PDE3B, PP1 y PP2. Por otro lado, la insulina promueve el transporte de glucosa, la lipogénesis y adipogénesis.

Cuando hay resistencia a la insulina existe un estado de respuesta reducida en los órganos blanco o insulino dependientes ante niveles fisiológicos elevados de insulina. En consecuencia, sus acciones están alteradas con respecto a condiciones normales (12).

En el hueso, la insulina se encarga de regular el metabolismo energético para la remodelación ósea. Además de estimular la diferenciación de osteoblastos favoreciendo la expresión de osteocalcina, la cual puede estimular la proliferación de células β pancreáticas y la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético (13).

Relación de diabetes y hueso

Como ya se ha establecido la DM es un grupo de trastornos metabólicos, cuya principal característica es la hiperglucemia cuyos procesos fisiopatológicos se ven presentes en todo el cuerpo (1,2). No obstante, investigaciones recientes han establecido que el esqueleto se ve afectado a un nivel significativo, donde una complicación importante es la fractura ósea osteoporótica (14,15,16).

Debido a esto la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) ha incluido actualizaciones importantes en su última guía publicada (17), donde establece la necesidad de un mayor énfasis en la evaluación y tratamiento de la salud ósea, así como una mayor atención a los factores de riesgo de fractura específicos de la DM.

Por otro lado, el hueso se compone de tres tipos básicos de células:

- Osteoblastos: comúnmente llamadas células formadoras de hueso las cuales participan en la mineralización del hueso y no pueden multiplicarse.
- Osteocitos: osteoblastos maduros que participan en el intercambio de nutrientes y desechos a través de la sangre
- Osteoclastos: células que derivan del linaje celular macrófago-monocito y participan en la resorción ósea.

Así como en otras células del cuerpo la DM ejerce su efecto en las células óseas especialmente en osteoblastos y osteoclastos. Regulando negativamente la diferenciación y función de los osteoblastos, mientras que positivamente la diferenciación de osteoclastos ocasionando una disminución en la formación de hueso y aumento en la resorción de este (18).

Es muy importante mencionar que las personas con DM tipo 1 y 2 comparten un común riesgo de fractura en comparación con aquellos que no padecen DM. Sin embargo, este riesgo se debe a diferentes razones, ya que en la DM1 se ha encontrado que la densidad mineral ósea (DMO) se encuentra disminuida en la mayoría de los casos atribuible a la disminución de formación ósea, por otro lado, la DMO en DM2 permanece normal e incluso ligeramente elevada. Esta diferencia en valores de la DMO advierte que, pese a que existe una baja calidad de hueso, esta no puede ser evaluada por estudios de densitometría convencionales como lo es el T-Score (19). Debido a esto el uso de distintos modelos nos ha permitido comprender más a fondo la relación entre la DM y el hueso; entre ellos los modelos animales con hiperglucemia inducida ofrecen resultados comparables con lo observado en un paciente con DM dándonos herramientas para analizar los cambios existentes en el hueso.

Justificación

Existen diferentes técnicas no invasivas para medir en pacientes la DMO, es decir, la cantidad de calcio y otros minerales que hay en el hueso, tales como la absorción de rayos X de energía dual o la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución; esta última evalúa la densidad mineral ósea volumétrica. Sin embargo, para conocer la calidad ósea derivada de la composición de la hidroxiapatita en humanos, es necesario utilizar metodologías invasivas para estudiar al hueso como un biomaterial compuesto en donde para obtener la muestra se emplean métodos invasivos y poco éticos. Por lo tanto, por razones éticas y legales, es necesario la utilización de un modelo de hiperglucemia en ratas, inducida por aloxana y que presente complicaciones y comorbilidades asociadas a la hiperglucemia no controlada, como lo es el daño en el tejido óseo y que los resultados sean comparables con lo observado en un paciente humano con DM.

Este trabajo forma parte de un proyecto cuyo principal propósito es evaluar la estructura cristalina de la hidroxiapatita de fémur en condiciones de hiperglucemia. En una primera aproximación, en este trabajo se plantea analizar variables macroscópicas como el peso, la longitud y ancho, el diámetro del cuello, el ángulo y arco de la cabeza del fémur de ratas con hiperglucemia inducida con aloxana.

Objetivo

Analizar el peso, longitud y ancho, el diámetro del cuello, así como el ángulo y arco de la cabeza del fémur de ratas con hiperglucemia inducida con aloxana.

Metodología

Animales e inducción de hiperglucemia

En este trabajo se utilizaron ratas macho con un peso promedio de 180 g. Las ratas se mantuvieron bajo condiciones estándar, ciclos de luz-oscuridad de 12 horas, a una temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con agua potable electropura y alimento estándar LabChow 5001 (13% de grasa, 29% de proteína y 58% de carbohidrato, LabDiet 5001) a libre demanda. Las ratas se alojaron en el bioterio ubicado en la sede San Carlos de la Universidad de Guanajuato Campus León. A los especímenes de estudio se dividieron en el grupo control ($n=3$) y en el grupo experimental ($n=6$). A este último se les indujo hiperglucemia mediante la administración de 200 mg/Kg de peso corporal de aloxana (A7413 Sigma Aldrich) vía intraperitoneal en un volumen menor a 0.5 mL. Al grupo control se le administró 0.5 mL de solución salina. Previo a la inducción ambos grupos se sometieron a 10 horas de ayuno. Para confirmar la hiperglucemia se registró el peso y el nivel de glucosa a la semana de la inducción y antes de la eutanasia. La muestra de sangre se obtuvo haciendo una punción con una aguja estéril en la cola de la rata para medir glucosa en un glucómetro Accu-Chek Active (glucosa oxidasa). Las ratas se considerarán con hiperglucemia cuando presenten ≥ 220 mg/dL de glucosa.

Después de 12 semanas, las ratas fueron sacrificadas humanitariamente y se obtuvieron los fémures. Se eliminó el exceso de tejido por métodos mecánicos (pinzas y tijeras) evitando al máximo dañar la superficie del hueso. Posteriormente, para evitar utilizar algún tratamiento químico que provocaran cambios en la composición química del hueso, la limpieza se continuó en un dermestario utilizando escarabajos de la orden *Coleóptera* y de la familia *Dermestidae*. Una vez que los fémures estuvieron limpios se registró el peso, se utilizó el software CoolingTech Microscope para realizar las siguientes medidas: longitud y ancho, el diámetro del cuello, así como el ángulo y arco de la cabeza (Figura 2). Estas medidas se corroboraron con un Calibrador (vernier) Digital Steren HER-411. Posteriormente, los fémures se utilizarán para los análisis microscópicos, de composición y estructura química.

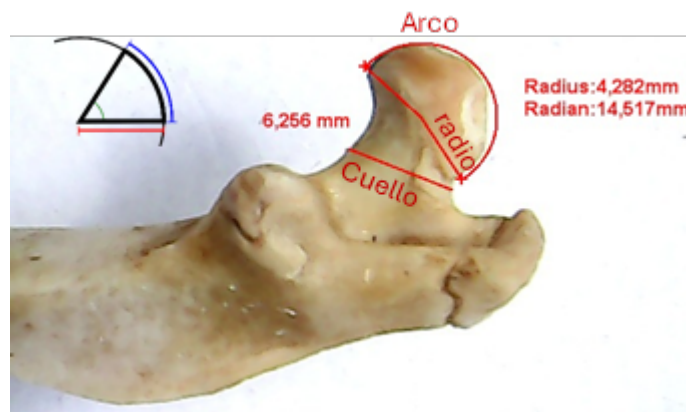


Figura 2. Esquema ilustrativo de cómo se miden las variables macroscópicas del fémur. Se mencionan arco, cuello y radio siendo estas variables lugares críticos en la salud ósea.

Disposición final de residuos peligrosos biológicos infecciosos

Todos los residuos peligrosos se dispondrán de acuerdo con la norma oficial mexicana NOM-087- ECOL-SSA1-2002 (Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo).



Aspectos éticos

Las ratas fueron proporcionadas por el Bioterio del Departamento de Medicina y Nutrición, de la División de Ciencias de la Salud, Campus León, de la Universidad de Guanajuato. Durante todo el protocolo, las ratas fueron alojadas en cajas de acrílico transparentes limpias y secas con cama sanitaria (aserrín estéril) suficiente que garantizó la absorción de la orina, excremento y desperdicio de agua, favoreciendo su aislamiento térmico y construcción de nido. Debido a que el grupo de tratamiento presentó los síntomas observados en un paciente humano con diabetes no controlada, como aumento de sed y ganas de orinar, la cama sanitaria de este grupo se cambió cada tercer día o cuando fue necesario. Para el grupo control, el cambio de cama sanitaria se realizó una vez a la semana. A ambos grupos se les proporcionó alimento estándar LabChow 5001 (13% de grasa, 29% de proteína y 58% de carbohidrato, LabDiet 5001) y agua potable electropura a libre demanda.

Todos los procedimientos empleados en este protocolo fueron diseñados para evitar al máximo el sufrimiento de los animales, según el artículo 122 de la ley general de salud para investigación en modelos animales. Para la obtención del fémur, procedimiento descrito previamente en la metodología, se indujo la eutanasia de las ratas de manera humanitaria eliminando o disminuyendo al mínimo el dolor y el estrés previo y durante el procedimiento (Punto 9.2.2 de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999). La eutanasia fue por dislocación cervical que induce inconsciencia y muerte en un tiempo mínimo sin producir signos de pánico o ansiedad (Punto 9.2.2 de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999).

Este proyecto pertenece a la categoría B conforme al Apéndice A (Informativo) sobre la Clasificación de actividades experimentales de acuerdo con el grado de invasión, molestia o daño producido sobre los animales de laboratorio, incluido en la norma oficial NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. La categoría B abarca experimentos que causan molestia o estrés mínimo, toma de muestras de sangre de la vena caudal para medir glucosa e inyección de alloxana por vía intraperitoneal (dosis única) e incluye el uso de la dislocación cervical como método de eutanasia.

El uso de ratas en este proyecto está basado, en el Principio de las tres erres (3Rs) de la experimentación animal, el cual hace referencia al reemplazo, reducción y refinamiento. No es posible reemplazar el modelo por el tipo de metodología para el análisis del hueso, sin embargo, de acuerdo trabajos publicados con rata wistar, reduciremos al mínimo (3-6 miembros por grupo divididos en dos cajas) el número de animales para obtener la cantidad de muestras suficientes y obtener resultados reproducibles y confiables. También refinamos los procedimientos para minimizar el dolor y la angustia, así como para mejorar el bienestar de los animales y cumplir exitosamente con el objetivo de la investigación.

Análisis estadístico

El análisis cuantitativo de los datos fue realizado mediante el sitio web VassarStats (<http://www.vassarstats.net/>) utilizando variables de dispersión (desviación y error estándar), así como prueba T - de Student para significancia estadística. Para la diferencia entre grupos se utilizará la prueba estadística t de student para muestras independientes. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Resultados y discusión

Se indujo daño de las células β del páncreas e hiperglucemia en ratas macho wistar con aloxana. Se asignaron 3 ratas en el grupo control y 6 en el grupo experimental (hiperglucemia). Las ratas se sacrificaron humanitariamente después de 12 semanas de la administración de la aloxana. Los resultados muestran que el nivel de glucosa registrado previo al sacrificio fue de 61 ± 2.6 mg/dl ($n=3$) para el grupo control y de 363 ± 35.9 mg/dl ($n=4$) en el grupo experimental, indicando hiperglucemia en este último (20). La diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En el caso de las ratas wistar se considera un valor de glucemia plasmática normal hasta 220 mg/dl. En dos de las ratas del grupo experimental se observó 104 y 109 mg/dl lo que indica cierta resistencia al efecto del aloxana. Por otro lado, el promedio del peso registrado previo al sacrificio en los grupos control y experimental fue de 284 ± 51 y de 213 ± 26 gramos respectivamente y la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Después del sacrificio de las ratas se diseccionó el fémur, se quitó el exceso de tejido y luego se llevaron a un dermestario para que se limpiaran completamente. Una vez limpios y secos, los fémures se pesaron y midieron variables macroscópicas como la longitud y ancho, el diámetro del cuello, así como el ángulo y arco de la cabeza. Los resultados muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los fémures derechos e izquierdos de un mismo individuo. Del mismo modo, no se encontraron diferencias significativas en variables macroscópicas entre el grupo control y el grupo hiperglucémico (Figura 3). No obstante, se logró observar una tendencia de aumento en Cuello, Arco y Ángulo del 0.7%, 1.6% y 5.8% respectivamente en el grupo de hiperglucémicos. Es posible que incrementando el número de ratas en cada grupo experimental se logre obtener una diferencia mas clara.

Estudios clínicos han demostrado que el cuello y arco femoral son los lugares donde se producen con mayor frecuencia las fracturas causadas por la osteoporosis (21), sin embargo, en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de control y con hiperglucemia.

Grupo	n = 7	Medidas de variables de Fémur											
		Diámetro		Cuello		Arco		Radio		Ángulo		Largo del fémur	
		Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq	Der	Izq
Control	3	3.627	3.944	6.233	6.188	14.289	14.210	4.264	4.137	191.994	196.903	30.94	30.985
Hiperglucémicos	4	± 0.315	± 0.104	± 0.138	± 0.236	± 0.340	± 0.704	± 0.098	± 0.030	± 1.128	± 10.481	± 0.811	± 0.452
		3.553	3.723	6.307	6.205	14.560	14.409	4.078	3.960	204.248	208.602	30.056	29.818
		± 0.131	± 0.145	± 0.119	± 0.017	± 0.696	± 0.166	± 0.086	± 0.075	± 5.332	± 2.643	± 0.491	± 0.611

Figura 3. Medidas de variables macroscópicas de fémur analizadas (Diámetro, cuello, arco, radio, ángulo y largo), asimismo, se mencionan media y error estándar.

Conclusión

Se logró obtener un grupo de ratas con hiperglucemia con la administración de aloxana.

No se observó una diferencia estadísticamente significativa de las variables estudiadas entre el grupo control y con hiperglucemia.

A pesar de no haber diferencia en las variables, se observa un aumento en Cuello, Arco y Ángulo del 0.7%, 1.6% y 5.8% respectivamente en el grupo de hiperglucemia que pudiera ser concluyente al aumentar la n del grupo.

Agradecimientos

A la MVZ Ana Cristina Araiza Martínez responsable técnico del Bioterio de la División Ciencias de la Salud de la Universidad de Guanajuato Campus León.

A la Dirección de Apoyo a la Investigación y Postgrado de la Universidad de Guanajuato, por la beca otorgada a K.A.C., J.A.A.G., I.P.S.P. a través del del Programa del XXIX Verano de la Ciencia.

Referencias

1. Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Lernmark, Å., Metzger, B. E., Nathan, D. M., & Kirkman, M. S. (2023). Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 46(10), e151–e199. <https://doi.org/10.2337/dci23-0036>
2. American Diabetes Association (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
3. Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*, 93(1), 137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
4. Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., Whincup, P. H., Lennon, L., & Sattar, N. (2011). Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Archives of internal medicine*, 171(5), 404–410. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.2>
5. Janghorbani, M., Van Dam, R. M., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2007). Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *American journal of epidemiology*, 166(5), 495–505. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm106>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
7. Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global,

2045. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
8. Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martínez, M., Barquera, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública de Mexico*, 65, s163–s168. <https://doi.org/10.21149/14832>
9. Boletín secretaria de Salud del estado de Guanajuato. 2021. Guanajuato se mantiene por debajo de la media nacional en prevalencia de diabetes. <https://boletines.guanajuato.gob.mx/2021/10/04/guanajuato-se-mantiene-por-debajo-de-la-media-nacional-en-prevalencia-de-diabetes/>
10. Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update]. *Gaceta medica de Mexico*, 153(2), 214–228.
11. Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
12. Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & metabolism journal*, 46(1), 15–37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
13. Klein G. L. (2014). Insulin and bone: Recent developments. *World journal of diabetes*, 5(1), 14–16. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i1.14>
14. Jawad, A. S. (2023). Osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, 44(12), 1221–1221. <https://doi.org/10.15537/smj.2023.12.20230714>
15. Murray, C. E., & Coleman, C. M. (2019). Impact of diabetes mellitus on bone health. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4873. <https://doi.org/10.3390/ijms20194873>
16. Napoli, N., On behalf of the IOF Bone and Diabetes Working Group, Chandran, M., Pierroz, D. D., Abrahamsen, B., Schwartz, A. V., & Ferrari, S. L. (2017). Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature Reviews. Endocrinology*, 13(4), 208–219. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024). 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care*, 47(Suppl 1), S11–S19. <https://doi.org/10.2337/dc24-S001>
18. Roy B. (2013). *Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures*. *World journal of diabetes*, 4(4), 101–113. <https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.101>
19. Herrera, G., Ramirez, X. Vargas, F. Rodriguez-Miranda, E. *Experimental Diabetes by means of Scanning Electron Microscopy*. Microanalysis, Volume 21, Supplement S3: Proceedings of Microscopy & Microanalysis 2015, August 2015, pp. 401 – 402. Elemental Analysis of Rat's Femoral Neck with . <https://doi.org/10.1017/S1431927615002809>
20. Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 53(6), 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2018.02.001>
21. Kosy JD, Blackshaw R, Swart M, Fordyce A, Lofthouse R.A. J. *Orthop Traumatol*. 2013 Sep;14(3):165-70.