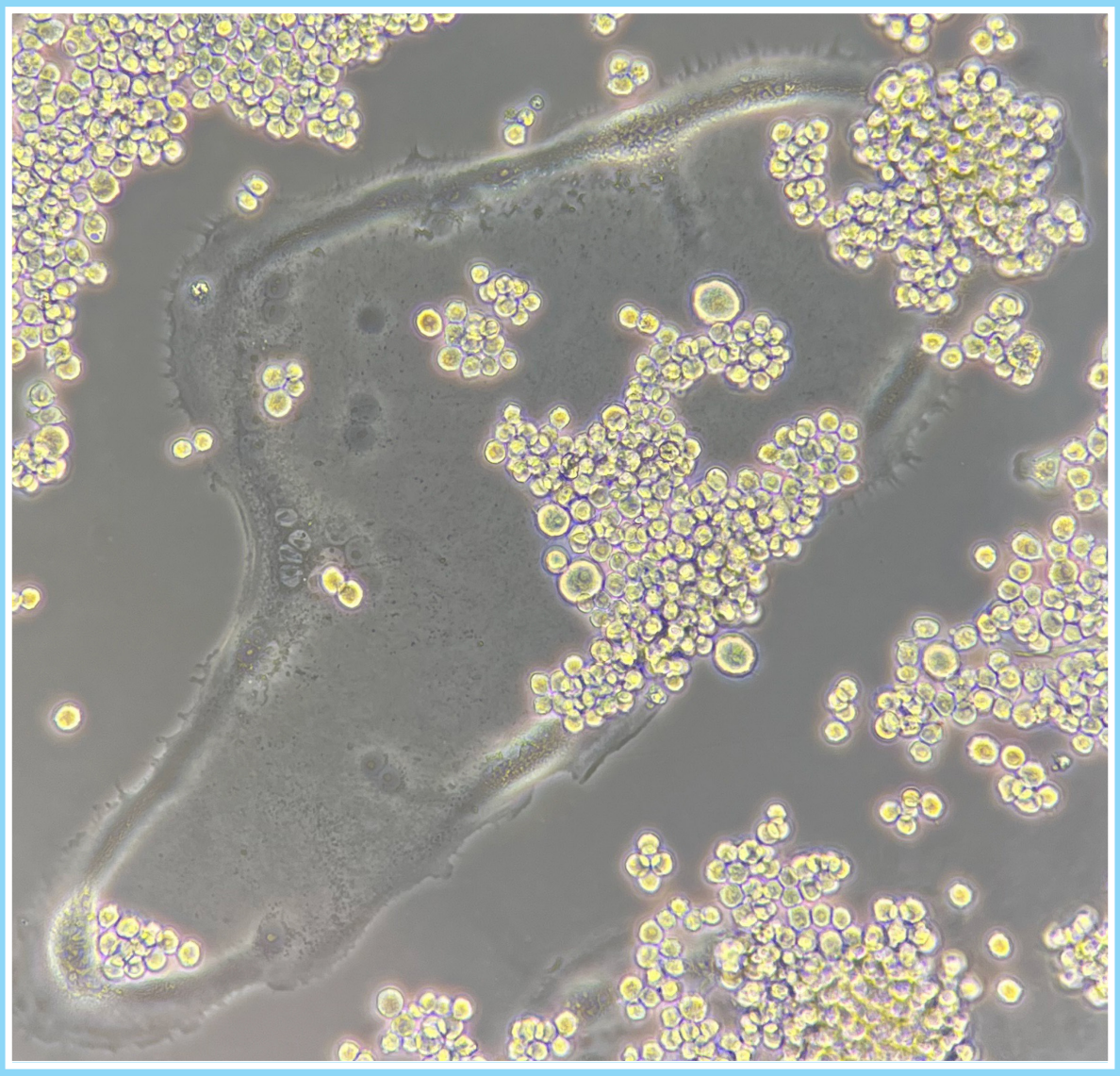
Factor de impacto (JCR 2025): **0,1 / Q4** Octubre-Diciembre **2026** Volumen **18** N.º-**4** Págs.: **131-190**

RMM

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



ARÁN Ediciones, S.L. ISSN (versión papel): 1889-836X. ISSN: (versión electrónica): 2173-2345

ROMM
Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

© Copyright 2026. SEIOMM y © ARÁN EDICIONES, S.L.
Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.
Publicación trimestral con 4 números al año

Esta publicación se encuentra incluida en Scopus, Web of Science, Scielo, DOAJ, ERIHPLUS, Redalyc, IBECS, Embase, Open J-Gate, Free Medical Journals, Sociedad Americana de Investigación Científica (SIIC), Google Academic, Medes, ÄZ3, e-revist@s, WorldCat, Latindex, EBSCO, Medic Latina, Dialnet, Safetylit, Mosby´s, Emcare, Academic Keys, CRUE, Hinari, REDIB, Emerging Sources Citation Index, British Library y ROAD.
Factor de impacto (JCR 2025): 0,1 / Q4

La *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* es una revista *open access,* lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de *open access.*

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

ISSN (versión papel): 1889-836X. ISSN: (versión electrónica): 2173-2345
Depósito Legal: M-8158-2023

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Orense, 11, 4.º - 28020 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: osteoporosis@grupoaran.com
www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com
www.grupoaran.com

RMM
Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

Órgano Oficial de Expresión Científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)
y de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

DIRECTORAS

Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar
(Co-directora)
Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid (España)
Correo electrónico: *argortazar@ceu.es*

Dra. Marta Martín Millán
(Co-directora)
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander (España)
Correo electrónico: *marta.martinm@scsalud.es*

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Rosa Maria Arboiro Pinel
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)
Correo electrónico: *RMArboiro@quironsalud.es*

Dra. Teresita Bellido
Directora del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas. Departamento de Medicina. División de Endocrinología y Metabolismo y Departamento de Ortopedia.
Investigadora en el Sistema de Atención Médica de Veteranos de Arkansas Central-John L. McClellan Memorial Hospital. Little Rock, Arkansas (Estados Unidos)
Correo electrónico: *tmbellido@uams.edu*

Dr. Enrique Casado Burgos
Servicio de Reumatología. Unidad de Metabolismo Óseo. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA). Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona (España)
Correo electrónico: *ecasado@tauli.cat*

Dr. Jesús Delgado Calle
Department of Physiology and Cell Biology. University of Arkansas for Medical Sciences. Little Rock, Arkansas (EE. UU.)
Correo electrónico: *JDelgadocalle@uams.edu*

Dr. Manuel Díaz Curiel
Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)
Correo electrónico: *mdcuriel@fjd.es*

Dr. Adolfo Díez Pérez
Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.
CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto Carlos III. Barcelona (España)
Correo electrónico: *Adiez@parcdesalutmar.cat*

Dr. Luis Fernández de Castro
Skeletal Disorders and Mineral Homeostasis Section. National Institutes of Dental and Craniofacial Research. Bethesda, Maryland (EE. UU.)
Correo electrónico: *luis.fernandezdecastrodiaz@nih.gov*

Dra. Laia Gifre Sala
Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (España)
Correo electrónico: *lgifre.germanstrias@gencat.cat*

Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero
Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla (España). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: *mjgtr@us.es*

Dr. Oswaldo Daniel Messina
Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de postgrado en Reumatología. Universidad de Buenos Aires (Argentina). Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité. de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)
Correo electrónico: *drosvaldodanielmessina@gmail.com*

Dr. Manuel Naves Díaz
Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo óseo.
Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)
Correo electrónico: *mnaves.huca@gmail.com*

Dra. Lilian I. Plotkin
Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Musculoesquelética. Facultad de Medicina. Universidad de Indiana. Indianápolis, Indiana (Estados Unidos)
Correo electrónico: *lplotkin@iupui.edu*

Dr. José A. Riancho Moral
Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)
Correo electrónico: *rianchoj@unican.es*

Dr. Manuel Sosa Henríquez
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: *manuel.sosa@ulpgc.es*

R MM
Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

seiomm
Sociedad Española de Investigación Ósea
y del Metabolismo Mineral

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL

Presidenta
Cristina Carbonell Abella

Vicepresidenta
Laia Gifre Sala

Secretario
Íñigo Etxebarria Foronda

Tesorera
Àngels Martínez Ferrer

Vocales
Beatriz García Fontana
Jesús Mora Fernández

RMM
Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

Sumario

Vol. **18** ■ Octubre-Diciembre ■ **N.º** 4

Originales

Papel inmunomodulador de MINDIN en el microambiente óseo en condiciones inflamatorias
L. Álvarez-Carrión, M. Romeo, I. Gutiérrez-Rojas, G. García de Casasola-Rodríguez, J. A. Ardura Rodríguez, V. Alonso Rodríguez **131**

Papel del FGF23 en el metabolismo fosfocálcico tras la lesión medular
L. Gifre, J. Vidal, A. Monegal Brancos, N. Guañabens, P. Peris **139**

Persistencia al tratamiento de la osteoporosis en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2: estudio de base poblacional
L. Gómez Rodríguez, J. L. Poveda, C. Carbonell Abella, C. Reyes, M. A. Pou Gimenez, C. Díaz Torné, D. Martínez-Laguna **146**

Revisiones

Efficacy of teriparatide combination therapies on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis
H. Nugroho, S. Alvianto, O. Wangidjaja, I. Beatric **156**

Mechanisms of action and implications of vitamin D in cardiovascular disease and diabetes — A mini-review
S. Rosini, G. Saviola, S. Rosini, F. Molfetta, L. Molfetta **165**

Osteocyte signaling hierarchies: integrating mechanotransduction with systemic regulation
K. A. Abdel-Sater **173**

Nota Clínica

Osteoporosis precoz en un paciente con síndrome KBG
J. Queipo Menéndez, M. C. Ramos Barrón, M. E. Laguna Bercero, A. I. Vega Pajares, J. A. Riancho **187**

Imagen de portada:

Osteoclasto diferenciado a partir de la línea celular murina RAW 264.7

Joan Pizarro-Gómez. Instituto Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo CEU. Madrid

seiomm Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
ARÁN

ROMM
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Original

Papel inmunomodulador de MINDIN en el microambiente óseo en condiciones inflamatorias

Luis Álvarez-Carrión[1,3], Martina Romeo[1], Irene Gutiérrez-Rojas[1,2], Gonzalo García de Casasola-Rodríguez[1], Juan Antonio Ardura Rodríguez[2,3], Verónica Alonso Rodríguez[1,3]

[1]Laboratorio de Cáncer y Metástasis Óseas, y [2]Laboratorio de Fisiopatología Ósea. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. [3]Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Madrid

Resumen

Introducción: el hueso es un órgano dinámico en constante remodelación, proceso en el que colaboran células óseas (osteoclastos y osteoblastos) y células del sistema inmune (como macrófagos y linfocitos). Esta interacción entre ambos tipos celulares es estudiada por el campo de la osteoinmunología, que se centra en cómo factores inmunes influyen en la formación y resorción ósea, especialmente en contextos inflamatorios como la osteoporosis o la osteomielitis.

Objetivo: MINDIN, una proteína de matriz extracelular con funciones inmunomoduladoras, ha sido descrita previamente como mediadora en el reclutamiento y activación de macrófagos, aunque su papel es poco conocido. Por ello, este estudio tuvo como objetivo esclarecer el papel de MINDIN como inmunomodulador en el hueso y sus acciones sobre el remodelado óseo en un contexto inflamatorio.

Material y métodos: se empleó un modelo ex vivo de ulna de ratón en condiciones inflamatorias, en el que se estimularon de manera secuencial los huesos primero con LPS seguido de MINDIN, para analizar el papel de MINDIN en la polarización de macrófagos y el remodelado óseo.

Resultados: la estimulación con MINDIN promovió un perfil proinflamatorio caracterizado por la sobreexpresión de F4/80 e iNOS, sin alterar los niveles de CD206. Además, MINDIN aumentó la expresión de marcadores osteoclásticos como RANKL y TRAP, y también modificó la expresión de AXL, marcador de osteomorfos, en función del contexto inflamatorio. El análisis de correlación entre genes proinflamatorios y de remodelado óseo reveló asociaciones significativas que sugieren una estrecha interacción entre la activación inmune y la resorción ósea.

Conclusiones: en conjunto, estos resultados identifican a MINDIN como un posible mediador en la interfaz entre inflamación y remodelado óseo, con potencial relevancia en enfermedades osteolíticas inflamatorias como la osteomielitis, la artritis reumatoide y las metástasis óseas.

Palabras clave:
MINDIN.
Macrófagos.
Polarización.
Osteoinmunología.

Recibido: 03/09/2025 • Aceptado: 03/07/2026

Luis Álvarez-Carrión y Martina Romeo tienen el mismo grado de contribución en la elaboración de este artículo.

Juan Antonio Ardura Rodríguez y Verónica Alonso Rodríguez tienen el mismo senior estatus.

Agradecimientos: agradecemos el apoyo de la Sociedad Española de Metabolismo Mineral y Óseo (SEIOMM) y de la Fundación Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (FEIOMM) que ha permitido la elaboración del presente manuscrito.

Financiación: este trabajo se realizó gracias a la BECA FEIOMM BÁSICA 2022.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber utilizado inteligencia artificial (IA) ni ninguna tecnología asistida por IA en la elaboración del artículo.

Álvarez-Carrión L, Romeo M, Gutiérrez-Rojas I, García de Casasola-Rodríguez G, Ardura Rodríguez JA, Alonso Rodríguez V. Papel inmunomodulador de MINDIN en el microambiente óseo en condiciones inflamatorias. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(4):131-138

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00102

Correspondencia:
Verónica Alonso Rodríguez. Laboratorio de Cáncer y Metástasis Óseas. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. 28925 Alcorcón, Madrid
e-mail: veronica.alonsorodriguez@ceu.es

©Copyright 2026 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El sistema esquelético y el sistema inmunitario comparten múltiples moléculas, incluyendo citocinas, factores de transcripción, receptores y hormonas. En condiciones fisiológicas, la interacción entre las células óseas (como los osteoclastos y los osteoblastos) y las células inmunitarias es fundamental para el desarrollo, la reparación, la regeneración y el mantenimiento del equilibrio óseo (1). A pesar de su naturaleza aparentemente estática, el hueso es un órgano muy dinámico que experimenta una remodelación continua a lo largo de la vida en la que intervienen tanto las células óseas (2) como diversas células inmunitarias. Durante este proceso se sustituye de forma crucial al hueso viejo y/o dañado mediante la actividad coordinada de los osteoclastos, que reabsorben el hueso, y los osteoblastos, que producen y depositan nueva matriz ósea (3-5). El proceso de remodelación ósea mantiene el esqueleto adulto durante toda la vida y se calcula que cada año se remodela un 10 % del esqueleto (6).

Se ha observado que las células inmunitarias y las células óseas se relacionan entre sí; se denomina a esta comunicación celular osteoinmunidad. Este campo interdisciplinario estudia cómo la interacción entre osteoclastos u osteoblastos con diversas células inmunitarias mantienen el equilibrio entre la resorción y la formación ósea, especialmente enfocada en la señalización molecular en entornos inflamatorios como la osteoporosis, el cáncer o la enfermedad periodontal. En relación con esto, se ha descrito que citocinas proinflamatorias como la IL-6, TNF-α, IL-1β e IL-11 liberadas por los linfocitos T activados son capaces de inducir la formación de osteoclastos para promover la resorción ósea (1,7-11).

Los osteoclastos son células multinucleadas, grandes y móviles responsables de la resorción ósea. Se desarrollan a partir de progenitores mieloides o de osteomacs de la médula ósea pasando por varias etapas de diferenciación (12-16). Recientemente se han descrito procesos de fisión celular en osteoclastos que dan lugar a pequeñas células hijas denominadas osteomorfos. Estos osteomorfos conservan la capacidad de volverse a fusionar para formar osteoclastos funcionales, por lo que son considerados una población quiescente para la activación de osteoclastos. A diferencia de los osteoclastos, que están adheridos a la superficie ósea, los osteomorfos se encuentran en la médula ósea y en la circulación sanguínea, lo que sugiere un papel dinámico en la regulación del recambio óseo y en la plasticidad del sistema esquelético (17).

Los macrófagos son un grupo de células inmunes de naturaleza fagocítica, diferenciados a partir de monocitos, que se infiltran prácticamente en todos los tejidos (18). Desempeñan un papel fundamental manteniendo la homeostasis tisular, y son fundamentales en la renovación de la matriz extracelular, la reparación de tejidos y la angiogénesis (18-20). Cabe destacar que los macrófagos tienen la cualidad de ser tremendamente heterogéneos, ya que son capaces de adaptar su fenotipo y funciones a los ambientes donde actúan, generando grupos poblacionales con propiedades particulares (18), proceso conocido como polarización. En una visión muy simplista, los macrófagos se dividen en dos extremos de polarización fenotípica según qué funciones realizan y los estímulos a los que responden. Estos dos extremos son los que definen el paradigma M1/M2, donde los macrófagos M1 tienen una función proinflamatoria y antitumoral, expresando marcadores como INOS o TNF-α, y los macrófagos M2 que tienen una función antiinflamatoria y protumoral y se caracterizan por la expresión de marcadores como CD206 e IL-10.

Con el envejecimiento, y en determinadas patologías, las tasas de resorción y formación ósea se desequilibran, lo que conduce a la pérdida de hueso y a un mayor riesgo de fracturas (21). Concretamente, la osteomielitis causada por la infección por *Staphylococcus aureus* se asocia a una extensa destrucción ósea, que se cree que está mediada principalmente por osteoclastos que reabsorben el hueso (22,23). Los estudios realizados en modelos de cultivo sugieren que los factores producidos por *S. aureus* y/o los niveles elevados de citocinas inflamatorias pueden inducir la formación de osteoclastos (24-27).

MINDIN (también conocida como espondina-2) es una proteína de la matriz extracelular altamente conservada que contiene dominios F-espondina 1 y 2 (FS1 y FS2) en el extremo N-terminal y repeticiones de trombospondina de tipo 1 (TSR) en el extremo C-terminal (28,29). Estudios previos muestran que MINDIN puede iniciar respuestas inmunes innatas mediante el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos a lugares de inflamación, y también sirve de puente entre la inmunidad innata y la adaptativa (30). También se ha descrito que en un modelo de ratón con deficiencia de expresión de MINDIN tenían una capacidad reducida para eliminar el virus de la gripe y las infecciones bacterianas. Esto se debe a que MINDIN es una molécula de reconocimiento de patrones y puede unirse directamente al LPS bacteriano y a las partículas del virus de la gripe para iniciar respuestas inmunitarias innatas, además de funcionar como opsonina para la fagocitosis de bacterias por los macrófagos (30-32). Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos por los que MINDIN favorece el proceso de fagocitosis.

Este estudio tuvo como objetivo esclarecer el papel de MINDIN como inmunomodulador en el hueso y sus acciones sobre el remodelado óseo en un contexto inflamatorio.

MATERIALES Y MÉTODOS

MODELO EXPERIMENTAL *EX VIVO*

Se desarrolló un modelo de cultivo *ex vivo* de ulna de ratones C57BL/6J hembra de 2 a 4 meses de edad durante 5 días. Se extrajeron las ulnas de los ratones eliminando la piel, el músculo y se cortaron las epífisis. Se cultivaron en una placa de 6 pocillos en medio α-MEM (Thermo Fisher Scientific®, Rockford, IL) con suero fetal de ternera al 2,5 % y suero fetal bovino al 2,5 %, 1 % de penicilina (100 unidades/ml) y estreptomicina (100 µg/ml) en un incubador humidificado a 37 °C con 5 % de CO_2. Transcurridas las primeras 24 horas de cultivo, los explantes fueron tratados con o sin lipopolisacárido bacteriano (LPS, 100 ng/ml) (Sigma-Aldrich®, Darmstadt, Alemania) para inducir un entorno inflamatorio. A las 24 horas, se estimularon o no con MINDIN (5 ng/ml, que es la concentración más baja observada en suero de pacientes) (R&D Systems®, Minneapolis, MN) durante los últimos 3 días de cultivo. Los huesos se almacenaron en TRIzol™ para la extracción de ARN y su posterior análisis mediante PCR en tiempo real. Las muestras que se usaron fueron las que se muestran en la tabla I.

Tabla I

Tipo de hueso	Número de muestras
Control	8
Estimulados con MINDIN	5
Estimulados con LPS	5
Estimulados con LPS + MINDIN	6

PCR CUANTITATIVA EN TIEMPO REAL (RT-qPCR)

El ARN total se aisló mediante un procedimiento estándar (TRIzol™, Life Technologies), y 2 µg de este ARN se retrotranscribieron con el kit de retrotranscripción de alta capacidad de cDNA (High capacity RNA to cDNA Kit, Thermofisher, 4387406) siguiendo las instrucciones del fabricante.

El estudio de expresión por PCR en tiempo real se realizó sobre la base de la emisión de fluorescencia del fluorocromo SYBR Green premix ex Taq (Takara, Otsu, Japón), utilizando el sistema ABI PRISM 7500 (Applied Biosystems). El número de copias de ARNm se calculó para cada muestra utilizando el valor del ciclo umbral (Ct). Los genes del 18S o β-actina, que se utilizaron como control interno o *housekeeping,* se amplificaron en paralelo, permitiendo el calculó del número de pasos de amplificación requeridos para alcanzar una intensidad arbitraria Ct. La expresión relativa de los genes se definió como la expresión relativa en comparación con el control calculada como $2^{-\Delta\Delta Ct}$, donde ΔΔCt = ΔCt tratamiento - ΔCt control y ΔCt = Ct gen problema - Ct gen control interno (18S). La expresión génica de muestras de animales se representó como puntos de datos individuales calculando $2^{-\Delta Ct}$, como se ha descrito previamente (33). La especificidad de cada amplicón se confirmó como la presencia de un único pico en la curva de disociación para cada reacción de qPCR. Se utilizó el programa que se expone en la tabla II.

Tabla II

Ciclos	Temperatura	Tiempo
1	95 °C	10 minutos
45	95 °C 60 °C 72 °C	15 segundos 15 segundos 15 segundos
1	95 °C 65 °C 95 °C	0 segundos 15 segundos 0 segundos
1	40 °C	30 segundos

(OPG, RANKL, TRAP), así como de osteomorfos (Axl) (Tabla III).

Se analizó la expresión génica del marcador de macrófagos F4/80; marcadores de polarización a fenotipo M1 (iNOS) o M2 (CD206) y marcadores de remodelado óseo.

Tabla III

Gen	Primer Forward (5'--- > 3')	Reverse (5'--- > 3')
RNA18S	ATGCTCTTAGCTGAGGTGCCCG	ATTCCTAGCTGCGGTATCCAGG
OPG	CAGAGCGAAACACAGTTTG	CACACAGGGTGACATCTATTC
INOS	CCTGCTTTGTGCGAAGTGTC	CCCTTTGTGCTGGGAGTCAT
CD206	CCACAGCATTGAGGAGTTTG	ACAGCTCATCATTTGGCTCA
RANK-L	TGTACTTTCGAGCGCAGATG	AGGCTTGTTTCATCCTCCTG
TRAP	CACGAGAGTCCTGCTTGTC	AGTTGGTGTGGGCATACTTC
Axl	GGAAAGAGGTGAACTGGTAGTC	CCATGACGTCTCGTAGTTTCTC

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se encuentran expresados como medias ± error estándar. Se analizó la distribución de los datos y dado que no se ajustaban a una distribución normal, las diferencias entre los grupos experimentales se evaluaron mediante análisis de la varianza no paramétrico (Kruskal-Wallis). La determinación de las posibles diferencias entre los grupos experimentales se realizó mediante las pruebas de Dunn o de Mann Whitney. El análisis de correlación se realizó mediante la prueba de correlación no paramétrica de Spearman, obteniendo un coeficiente de correlación (*r*) y un *p*-valor asociado. Para realizar los análisis estadísticos se utilizó el programa GraphPad Prism (versión 10.1.1). Se consideró $p < 0,05$ como valor estadísticamente significativo.

RESULTADOS

MINDIN INDUCE UN PERFIL PROINFLAMATORIO Y DE RESORCIÓN ÓSEA

En el modelo experimental *ex vivo* de inflamación en ulnas por tratamiento con LPS, se estudió el papel de MINDIN como inductor en el reclutamiento y polarización de macrófagos.

La estimulación con MINDIN o con LPS de forma independiente indujo la sobreexpresión del marcador de macrófagos F4/80 (Fig. 1A) y del marcador de polarización M1 iNOS (Fig. 1B), sin observarse cambios en el marcador de macrófagos M2 CD206 (Fig. 1C). Sin embargo, la estimulación secuencial con LPS seguida de MINDIN provocó una disminución en la expresión de los marcadores de macrófagos F4/80 (Fig. 1A), de fenotipo M1 iNOS (Fig. 1B).

Además, en estas condiciones se estudiaron marcadores de remodelado óseo (OPG y RANKL), así como marcadores de osteoclastos activos y diferenciados (TRAP) como de osteomorfos (AXL). Los resultados observados mostraron, de la misma manera que se mostró en el estudio de polarización, que la estimulación independiente con LPS incrementó la expresión de RANKL en comparación con el control no tratado, mientras que la estimulación basal únicamente con MINDIN no indujo cambios estadísticamente significativos en la expresión de RANKL, TRAP ni OPG (Fig. 2A-C). Bajo estímulo inflamatorio (LPS), la estimulación con MINDIN produce una disminución significativa de RANKL respecto al tratamiento exclusivo con LPS, y no de TRAP. Por otro lado, la estimulación únicamente con MINDIN disminuyó la expresión del marcador de osteomorfos AXL. En cambio, el tratamiento secuencial de LPS y MINDIN no produjo una disminución de la expresión de AXL (Fig. 2D).

A continuación, con el fin de dilucidar los mecanismos moleculares implicados en la inflamación ósea, se realizó un análisis de correlación entre la expresión de ARNm de marcadores inflamatorios y de remodelado óseo. Este análisis buscó poner de manifiesto cómo la inflamación sostenida podría interferir con los procesos fisiológicos de formación y resorción ósea, y el papel de MINDIN como mediador entre la respuesta inmune innata. Nuestros resultados mostraron una correlación positiva entre la expresión de RANKL y TRAP (Fig. 3A), entre F4/80 y TRAP, F4/80 y RANKL, F4/80 e iNOS y F4/80 y AXL (Fig. 3B-E), entre OPG y AXL (Fig. 3F). Estos resultados sugieren una posible interacción estrecha entre el sistema inmunitario (macrófagos) y el sistema óseo (osteoclastos).

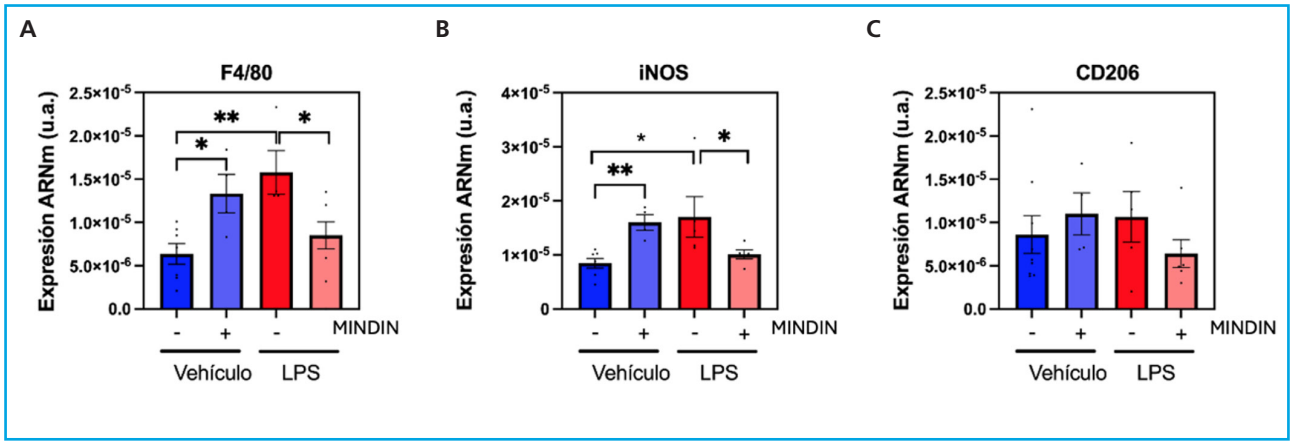


Figura 1. MINDIN induce inflamación en huesos *ex vivo* de ratón. Expresión de ARNm de (A) F4/80, (B) iNOS y (C) CD206 en ulnas de ratones evaluada mediante PCR en tiempo real. Tras 24 horas en cultivo las ulnas fueron estimuladas o no con LPS bacteriano y posteriormente con MINDIN o no durante los 3 últimos días. Los datos se representan como la media ± SEM (*n* = 7-10 por grupo). $*p < 0,05$; $**p < 0,01$.

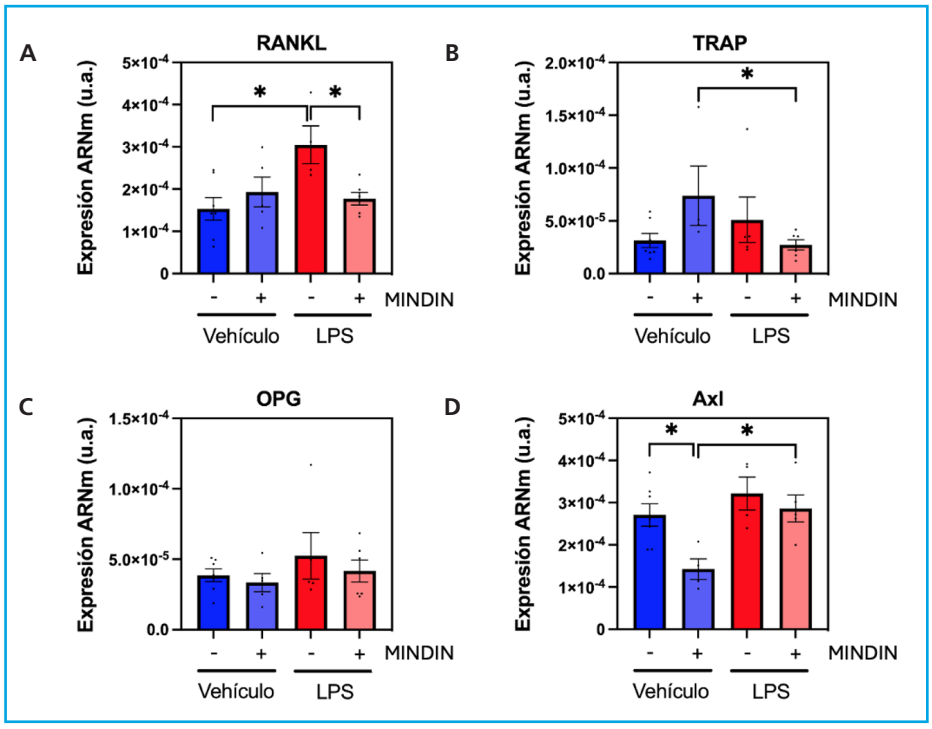


Figura 2. MINDIN induce remodelado óseo en huesos *ex vivo* de ratón. Expresión de ARNm de (A) RANKL, (B) TRAP, (C) OPG y (D) Axl en ulnas de ratones evaluada mediante PCR en tiempo real. Tras 24 horas en cultivo, las ulnas fueron estimuladas o no con LPS bacteriano y posteriormente con MINDIN o no durante los 3 últimos días. Los datos se representan como la media ± SEM (*n* = 7-10 por grupo). **p* < 0,05; ***p* < 0,01.

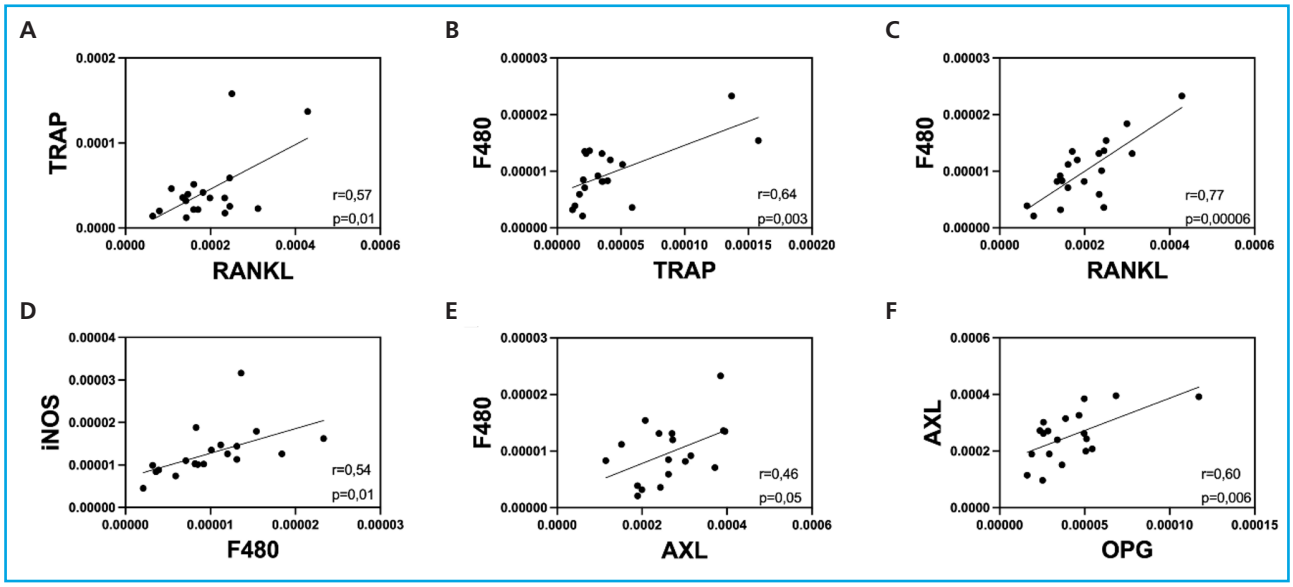


Figura 3. Gráficos que muestran correlaciones lineales entre la expresión de ARNm de TRAP con RANKL (A), F480 con TRAP (B), F480 con RANKL (C), iNOS con F480 (D), F480 con AXL (E) y AXL con OPG (F). El coeficiente de correlación *(r)* se muestra para cada gráfico y representa la fuerza y la dirección de una relación lineal entre las variables medidas correspondientes. Los valores cercanos a 1 o -1 indican una relación lineal fuerte, y los valores cercanos a 0 indican una relación lineal débil o nula.

DISCUSIÓN

El envejecimiento y ciertas enfermedades óseas como la osteomielitis modifican el remodelado e incrementan la pérdida de masa ósea. Esto se debe, en parte, al reclutamiento de precursores osteoclásticos que fomentan el proceso de resorción ósea. En este trabajo identificamos a MINDIN, proteína de matriz extracelular, como un factor inmunomodulador que puede inducir el reclutamiento y la polarización de los macrófagos en el hueso, pudiendo acelerar la resorción ósea.

En los últimos años, se ha explorado el papel del sistema inmunológico como regulador clave en la preservación del equilibrio óseo y en la reparación frente a una fractura o daño tisular. En este contexto, la capacidad de los macrófagos —células inmunes esenciales— para polarizarse hacia fenotipos con funciones proinflamatorias o antiinflamatorias influye de manera decisiva en la interacción entre células y en la activación de mecanismos fundamentales para la regeneración ósea, como la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la generación de tejido óseo (osteogénesis) (20-22,34). Los resultados obtenidos en este trabajo refuerzan la idea de que MINDIN no solo actúa como una molécula estructural de la matriz extracelular, sino que también desempeña un papel activo como modulador inmunológico y osteoinmunológico. Su capacidad para inducir la polarización hacia un fenotipo M1, así como para modular la expresión de genes clave en la resorción ósea, sugiere que MINDIN podría estar implicado en la amplificación de respuestas inflamatorias locales y en la activación de vías osteolíticas en contextos patológicos.

Cabe destacar que la relevancia traslacional de MINDIN radica en su papel bivalente como proteína de matriz extracelular y molécula de señalización inmunomoduladora. Nuestros hallazgos demuestran que MINDIN no solo actúa como un componente estructural, sino que promueve activamente un fenotipo macrofágico proinflamatorio (M1), caracterizado por la expresión de iNOS. Nuestros resultados revelan que MINDIN podría tener un papel modulador clave sobre la resorción ósea condicionado por el entorno previo. Por un lado, la adición secuencial de MINDIN es capaz de atenuar significativamente los niveles de RANKL incrementados por el LPS. Por otro lado, la expresión del marcador de osteoclastos activos TRAP es significativamente inferior en el grupo de estimulación secuencial (LPS + MINDIN) al compararlo con la estimulación únicamente con MINDIN. Por consiguiente, la modulación farmacológica de MINDIN, ya sea mediante el diseño de moléculas pequeñas o el uso de anticuerpos monoclonales altamente específicos, surge como una posible diana terapéutica disruptiva. El desarrollo de fármacos contra esta proteína podría representar una estrategia novedosa para frenar la resorción ósea en enfermedades como la artritis reumatoide o la osteomielitis, donde la inflamación desmedida acelera la pérdida de masa ósea.

Estudios previos han descrito la participación de MINDIN en la activación de macrófagos y en la promoción de respuestas inmunes innatas (32,35,36), particularmente a través de la vía de señalización de integrinas y TLR (32,35-37). Sin embargo, su papel en el tejido óseo y en la interacción con células del linaje osteoclástico ha sido escasamente explorado. Nuestros resultados aportan evidencia experimental que vincula directamente a MINDIN con la regulación de la polarización de macrófagos y con la activación de mecanismos de remodelado óseo, lo que abre nuevas líneas de investigación sobre su función en enfermedades inflamatorias óseas como la artritis reumatoide, la periodontitis o las metástasis óseas.

Desde el punto de vista molecular, la modulación observada en la expresión de Axl sugiere que MINDIN podría influir en la plasticidad de los osteoclastos a través de la generación de osteomorfos, un proceso recientemente descrito como parte del ciclo de reciclado de los osteoclastos (19). La capacidad de MINDIN para inducir o suprimir la expresión de AXL en función del contexto inflamatorio (estimulación directa frente a la secuencial) podría representar un mecanismo adaptativo para regular la resorción ósea en condiciones de inflamación crónica. En condiciones basales sin inflamación, MINDIN disminuye significativamente la expresión de AXL respecto a los cultivos no tratados. No obstante, este efecto desaparece bajo condiciones inflamatorias (LPS), donde la presencia de MINDIN no altera significativamente los niveles de AXL. Todo ello puede indicar que, en condiciones fisiológicas normales, MINDIN funciona como un freno biológico que disminuye la expresión de AXL, reduciendo la reserva de osteomorfos en el tejido sano. Sin embargo, en un entorno de inflamación grave por LPS, la potencia del estímulo inflamatorio podría anular o saturar por completo esta capacidad reguladora de MINDIN sobre dicho marcador.

Cabe destacar que, los resultados del análisis de correlación revelan interacciones relevantes entre mediadores inflamatorios e indicadores de remodelado óseo, lo que aporta información clave sobre los mecanismos moleculares que subyacen a la osteomielitis. Los estudios de correlación reflejan una actividad coordinada de reclutamiento de macrófagos e infiltración inmune, así como la activación de los osteoclastos.

Un hallazgo singular de este estudio es que MINDIN, tras la administración con LPS, reduce la expresión del factor activador de osteoclastos RANKL. Este fenómeno coincide con un aumento significativo del marcador de osteomorfos AXL en el grupo secuencial en comparación con la estimulación con MINDIN en condiciones basales (sin presencia de LPS). Dado que los osteomorfos se describen como una población quiescente que resulta de la fisión de osteoclastos, nuestros resultados sugieren que MINDIN participa en la modulación de esta reserva celular exclusivamente en condiciones fisiológicas basales, disminuyendo la expresión de AXL en ausencia de inflamación. Por el contrario, en un contexto inflamatorio inducido por LPS, este efecto regulador desaparece por completo, lo que indica que la inflamación podría anular la capacidad de MINDIN para influir en el estado de latencia o reciclaje de estas células.

CONCLUSIONES

En conjunto, estos resultados sitúan a MINDIN como un potencial mediador clave en la osteoinmunología,

cuyo papel funcional está condicionado por el contexto biológico inflamatorio del tejido. Su estudio podría tener implicaciones relevantes no solo para la comprensión de la fisiopatología ósea, sino también para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a modular la actividad de macrófagos y osteoclastos en enfermedades inflamatorias y osteolíticas. Sin embargo, serán necesarios estudios de ganancia o pérdida de función para confirmar los mecanismos moleculares subyacentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yao Y Cai X, Ren F, Ye Y, Wang F, Zheng C, et al. The Macrophage-Osteoclast Axis in Osteoimmunity and Osteo-Related Diseases. Front Immunol 2021;31:12:664871. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664871
2. Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover-role of the immune system. Nat Rev Endocrinol 2016;12(9):518-32. DOI: 10.1038/nrendo.2016.91
3. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. Rev Endocr Metab Disord. 2010 Dec;11(4):219-27. DOI: 10.1007/s11154-010-9153-1
4. Matsuo K, Irie N. Osteoclast-osteoblast communication. Arch Biochem Biophys 2008;473(2):201-9. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.027
5. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. Semin Cell Dev Biol 2008;19(5): 444-51. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.07.016
6. Sims NA, Martin TJ. Osteoclasts Provide Coupling Signals to Osteoblast Lineage Cells through Multiple Mechanisms. Ann Rev Physiol 2020;82:507-29. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021119-034425
7. Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H. New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms. Trends Endocrinol Metab 2012;23(11):582-90. DOI: 10.1016/j.tem.2012.05.005
8. Takayanagi H. Osteoimmunology: Shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. Nat Rev Immunol 2007;7(4):292-304. DOI: 10.1038/nri2062
9. Wu L, Su Y, Lin F, Zhu S, Wang J, Hou Y, et al. MicroRNA-21 promotes orthodontic tooth movement by modulating the RANKL/OPG balance in T cells. Oral Dis 2020;26(2):370-80. DOI: 10.1111/odi.13239
10. Anderson DM, Marakovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature 1997;13;390(6656):175-9. DOI: 10.1038/36593
11. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. Nature 2000;408(6812):535-6. DOI: 10.1038/35046196
12. Aguila HL, Rowe DW. Skeletal development, bone remodeling, and hematopoiesis. Immunological Reviews 2005;208:7-18. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00333.x
13. Sugiyama T, Nagasawa T. Bone marrow niches for hematopoietic stem cells and immune cells. Inflamm Allergy Drug Targets 2021;11(3):201-6. DOI: 10.2174/187152812800392689
14. Parfitt AM, Riggs BL, Melton LJ. High bone turnover is intrinsically harmful: Two paths to a similar conclusion. J Bone Miner Res 2002;17:1558-9. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.8.1558
15. Takayanagi H. RANKL as the master regulator of osteoclast differentiation. J Bone Miner Metab 2021;39(1):13-8. DOI: 10.1007/s00774-020-01191-1
16. Väänänen HK, Zhao H. Osteoclast Function Biology and Mechanisms. Princ Bone Biol 2008;1-2. DOI: 10.1016/B978-0-12-373884-4.00030-6
17. Mohamad SF, Xu L, Ghosh J, Childress PJ, Abeysekera I, Himes ER, et al. Osteomacs interact with megakaryocytes and osteoblasts to regulate murine hematopoietic stem cell function. Blood Adv 2017;1(26):2520-8. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017011304
18. Batoon L, Millard SM, Raggatt LJ, Wu AC, Kaur S, Sun LWH, et al. Osteal macrophages support osteoclast-mediated resorption and contribute to bone pathology in a postmenopausal osteoporosis mouse model. J Bone Miner Res 2021;36(11):2214-28. DOI: 10.1002/jbmr.4413
19. McDonald MM, Khoo WH, Ng PY, Xiao Y, Zamerli J, Thatcher P, et al. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. Cell 2021;184(5):1330-47.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.002
20. Aras S, Zaidi MR. TAMeless traitors: macrophages in cancer progression and metastasis. Br J Cancer 2017;117(11):1583-91. DOI: 10.1038/bjc.2017.356
21. Han C, Deng Y, Xu W, Liu Z, Wang T, Wang S, et al. The Roles of Tumor-Associated Macrophages in Prostate Cancer. J Oncol 2022;7:2022:8580043. DOI: 10.1155/2022/8580043
22. Chen D, Zhang X, Li Z, Zhu B. Metabolic regulatory crosstalk between tumor microenvironment and tumor-associated macrophages. Theranostics 2021;11(3):1016-30. DOI: 10.7150/thno.51777
23. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: Three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. Endocr Rev 1986;7(4):379-408. DOI: 10.1210/edrv-7-4-379
24. Muthukrishnan G, Masters EA, Daiss JL, Schwarz EM. Mechanisms of Immune Evasion and Bone Tissue Colonization That Make Staphylococcus aureus the Primary Pathogen in Osteomyelitis. Current Osteoporosis Reports 2019;17(6):395-404. DOI: 10.1007/s11914-019-00548-4
25. Wright JA, Nair SP. Interaction of staphylococci with bone. Int J Med Microbiol 2010;300(2-3):193-204. DOI: 10.1016/j.ijmm.2009.10.003
26. O'Brien W, Fissel BM, Maeda Y, Yan J, Ge X, Gravallese EM, et al. RANK-Independent Osteoclast Formation and Bone Erosion in Inflammatory Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68(12):2889-900. DOI: 10.1002/art.39837
27. Kobayashi H, Fujita R, Hiratsuka S, Shimizu T, Sato D, Hamano H, et al. Differential effects of anti-RANKL monoclonal antibody and zoledronic acid on necrotic bone in a murine model of Staphylococcus aureus-induced osteomyelitis. J Orthop Res 2022;40(3):614-23. DOI: 10.1002/jor.25102
28. Ren LR, Wang ZH, Wang H, He XQ, Song MG, Xu YQ. Staphylococcus aureus induces osteoclastogenesis via the NF-κB signaling pathway. Med Sci Monit 2017;24:23:4579-90. DOI: 10.12659/msm.903371

29. Lau YS, Wang W, Sabokbar A, Simpson H, Nair S, Henderson B, et al. Staphylococcus aureus capsular material promotes osteoclast formation. Injury 2006;37(Suppl 2):S41-8. DOI: 10.1016/j.injury.2006.04.008
30. Higashijima S, Nose A, Eguchi G, Hotta Y, Okamoto H. Mindin/F-spondin family: Novel ECM proteins expressed in the zebrafish embryonic axis. Dev Biol 1997;192(2):211-27. DOI: 10.1006/dbio.1997.8760
31. Adams JC, Tucker RP. The thrombospondin type 1 repeat (TSR) superfamily: Diverse proteins with related roles in neuronal development. Developmental Dynamics 2000;218(2):280-99. DOI:10.1002/(SICI)1097-0177(200006)218:2 < 280::AID-DVDY4 > 3.0.CO;2-0
32. Jia W, Li H, He YW. The extracellular matrix protein mindin serves as an integrin ligand and is critical for inflammatory cell recruitment. Blood 2005;106 (12):3854-9. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1658
33. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. Nat Protoc 2008;3(6):1101-8. DOI: 10.1038/nprot.2008.73
34. Jayasingam SD, Citartan M, Tang TH, Zin AAZ, Ang KC, Ch`ng ES. Evaluating the Polarization of Tumor-Associated Macrophages into M1 and M2 Phenotypes in Human Cancer Tissue: Technicalities and Challenges in Routine Clinical Practice. Front Oncol 2020;9. DOI: 10.3389/fonc.2019.01512
35. Jia W, Li H, He Y-W. Pattern Recognition Molecule Mindin Promotes Intranasal Clearance of Influenza Viruses. J Immunol 2008;180(9):6255-61. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.6255
36. He YW, Li H, Zhang J, Lin C, Lin E, Zhang N, et al. The extracellular matrix protein mindin is a pattern-recognition molecule for microbial pathogens. Nat Immunol 2004;5.
37. Li H, Oliver T, Jia W, He YW. Efficient dendritic cell priming of T lymphocytes depends on the extracellular matrix protein mindin. EMBO J 2006;25(17):4097-107. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601289

ROMM
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Original

Papel del FGF23 en el metabolismo fosfocálcico tras la lesión medular

Laia Gifre[1,2], Joan Vidal[3], Ana Monegal Brancos[1], Núria Guañabens[1,4], Pilar Peris[1,4]

[1]Unidad de Patología Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona. [2]Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. [3]Unidad de Lesionados Medulares. Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann. Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona, Barcelona. [4]CIBERehd. Barcelona

Resumen

Introducción y objetivo: tras la lesión medular (LM) se produce un marcado aumento del remodelado óseo y alteraciones del metabolismo fosfocálcico; sin embargo, existen pocos estudios que analicen los trastornos del fosfato en esta entidad. El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento del FGF23 tras la LM (< 6 meses) y su relación con los parámetros del metabolismo fosfocálcico, marcadores y reguladores del remodelado óseo y con la masa ósea (DMO).

Métodos: estudio prospectivo en pacientes con LM completa reciente en los que se determina: parámetros del metabolismo fosfocálcico (calcio, fosfato, PTH y 25-OHD), marcadores y reguladores de recambio óseo (P1NP, FA ósea, osteocalcina, CTx, esclerostina y DKK1), FGF23 sérico y DMO, basal y a los 6 meses de seguimiento. Los resultados se compararon con un grupo control.

Resultados: se incluyeron 28 individuos con una LM motora completa, con una edad media de 32 ± 13 años y con una duración de la LM de 104 ± 34 días (54 % con paraplejia). Tras la LM se observó un aumento del fosfato sérico, valores más bajos de PTH y un aumento significativo de los marcadores de recambio óseo respecto al grupo control. Los valores de FGF23 eran superiores a los del grupo control y se correlacionaron con el fosfato sérico. A los 6 meses se observó gran variabilidad en la evolución del FGF23, con correlación positiva con la creatinina a 6 meses. La evolución del FGF23 se correlacionó con los valores de esclerostina basal. No se observaron asociaciones con los parámetros analíticos (incluyendo el filtrado glomerular) ni con la DMO.

Conclusión: tras la LM reciente se produce un aumento de los valores de FGF23, que podría ser un mecanismo contrarregulador a la hiperfosfatemia secundaria al elevado remodelado óseo, sin que pueda descartarse una posible relación con el daño osteocitario.

Palabras clave:
Lesión medular. Metabolismo óseo. Fosfato. FGF23. Marcadores recambio óseo.

Recibido: 30/09/2025 • Aceptado: 24/09/2026

Trabajo en relación a la Beca de Investigación Clínica 2015 de la Fundación Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (FEIOMM).

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber utilizado inteligencia artificial (IA) ni ninguna tecnología asistida por IA en la elaboración del artículo.

Gifre L, Vidal J, Monegal Brancos A, Guañabens N, Peris P. Papel del FGF23 en el metabolismo fosfocálcico tras la lesión medular. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(4):139-145

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00103

Correspondencia:
Laia Gifre. Servicio de Reumatología.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
08916 Badalona, Barcelona
e-mail: lgifre.germanstrias@gencat.cat

©Copyright 2026 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

Tras una lesión medular (LM) se produce un marcado incremento del remodelado óseo que conduce a una rápida pérdida ósea, del orden del 20 % al año de la LM (1). Aunque existen varios estudios que analizan las alteraciones del metabolismo del calcio en individuos con LM de reciente instauración, como son la presencia de hipercalcemia e hipercalciuria y el posible desarrollo de litiasis renal, nefrocalcinosis y deterioro de la función renal a largo plazo (2-4), los estudios que analizan los trastornos del fosfato en estos individuos son escasos.

Además, los individuos con LM presentan varios procesos que pueden condicionar una alteración del metabolismo del fosfato, como el alto remodelado óseo y la inhibición de la hormona paratiroidea (PTH) descritos en las fases iniciales de la LM (5), la marcada pérdida de masa ósea (con apoptosis de osteocitos y cambios morfológicos en condiciones de desuso), la presencia de intestino neuropático y/o una disregulación hormonal (3) y el deterioro de la función renal que presentan estos individuos en las fases tardías de la LM.

En paralelo, cabe destacar el papel del osteocito que modula la síntesis de determinados mediadores del remodelado óseo en función de la presencia o de la ausencia de carga, regulando a su vez el metabolismo óseo (6). En este sentido, hay varios estudios que valoran el papel del Dickkopf (Dkk-1) y de la esclerostina en individuos con LM (1), pero no existen datos sobre el papel del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) en el metabolismo óseo de individuos con LM.

El FGF23 es una hormona producida principalmente por los osteocitos que regula el metabolismo del fosfato y de la vitamina D (7). La regulación de la síntesis de FGF23 es multifactorial, en la que intervienen factores transcripcionales (de glicosilación, fosforilación y proteólisis) y extracelulares (como el estrés oxidativo, la inflamación o el daño renal) (7,8). Sin embargo, datos recientes indican un aumento de la expresión de FGF23 en situaciones que inducen apoptosis de osteocitos, como es el caso del estrés oxidativo, que podría atenuarse por el efecto del estradiol (9). Además, ha confirmado el papel de FGF23 como marcador temprano y predictor de progresión en la enfermedad renal crónica, así como su asociación con complicaciones cardiovasculares y osteoporosis (10,11). Así, parece que FGF23 podría tener un papel en el desarrollo de osteoporosis en determinadas situaciones clínicas. Sin embargo, actualmente disponemos de datos contradictorios sobre el papel del FGF23 en el metabolismo del fosfato y de la regulación de la masa ósea en situaciones de desuso.

El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento del FGF23 en individuos con una LM reciente (< 6 meses) y su relación con los parámetros del metabolismo fosfocálcico, marcadores y mediadores del remodelado óseo y con la masa ósea.

PACIENTES Y MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo en el que se han incluido pacientes con LM de origen traumático de instauración reciente (< 6 meses) y con afectación motora completa (AIS A o B), reclutados en el Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann (entre agosto de 2010 y enero de 2012) y posteriormente controlados en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínic Barcelona y en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, de Badalona (Barcelona). En este análisis se incluyeron los individuos con determinación de valores circulantes de FGF23 en el momento de la inclusión. Los resultados se compararon con un grupo control sano y de edad y sexo similares.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: edad superior a 18 años, ausencia de enfermedades que afectaran el metabolismo óseo (enfermedad de Paget, enfermedad articular inflamatoria, enfermedades endocrinológicas [hiperparatiroidismo o hipercortisolismo, entre otras], cuadros malabsortivos, tumores malignos, trasplante, embarazo o lactancia) y/o ausencia de fármacos antiosteoporóticos previos.

En el momento basal, a todos ellos se les realizó una anamnesis dirigida para la valoración de factores de riesgo de osteoporosis. También se recogieron datos relacionados con su LM (causa de la LM, nivel medular y severidad de la lesión mediante la escala Association Impairment Scale [AIS], espasticidad y complicaciones asociadas). Se realizó un estudio analítico, cuantificación de marcadores y de mediadores del remodelado óseo (esclerostina, Dkk-1) y FGF23 y densitometría en el momento basal y cada 6 meses hasta completar los 12 meses de seguimiento, y posteriormente cada 6 o 12 meses en condiciones de práctica clínica habitual.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínic de Barcelona y del Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann y se ajustó a las directrices pertinentes para la investigación en humanos. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para su inclusión.

DETERMINACIONES ANALÍTICAS

En todos los pacientes se realizó una extracción sanguínea entre las 8 y las 10 de la mañana tras ayuno nocturno. Se cuantificaron los valores de FGF23 plas-

mático mediante enzimoinmunoanálisis de segunda generación (Human FGF23 C-Terminal, Immutopics, San Clemente, CA, EE. UU.; valor normal: < 130 RU/ml), que cuantifica el extremo C-terminal de la cadena activa del FGF23 y del telopéptido inactivo, con un coeficiente de variación intraensayo del 3 % e interensayo del 5-7 %. También se realizó un perfil de bioquímica que incluía calcio, fosfato y creatinina, determinados por técnicas estándar, y se valoraron los niveles de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) y hormona paratiroidea (PTH), analizados mediante quimioluminiscencia automatizada (Liaison, Diasorin y Advia Centaur XP, Siemens, respectivamente). Además, se determinaron marcadores de remodelado óseo de formación: fosfatasa alcalina ósea (FA ósea, IDS, Vitro), osteocalcina (OC, radioinmunoensayo, Elsa-Osteo-Cis, Gif-sur-Yvette, Francia) y propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I (P1NP, método automatizado Cobas e411, Roche) y de resorción ósea: telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I (CTx, método automatizado Cobas e411, Roche). Se determinaron los valores séricos de esclerostina y DKK1 como mediadores del remodelado óseo mediante ELISA (Biomedica, Austria), con un coeficiente de variación intraensayo del 4-6 % y del 7-8 %, respectivamente, y un interensayo del 5-7 % y del 9-12 %. El filtrado glomerular se estimó mediante la calculadora de MDR / CKD-EPI con las variables: creatinina, edad y género. Los resultados se compararon con los de un grupo control sano de edad y sexo similares.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La DMO de columna lumbar, fémur proximal (cuello de fémur y fémur total) y de extremidades inferiores (EEII) se determinó en todos los pacientes mediante absorciometría dual de rayos X (DXA; Lunar Prodigy, Radiation Corporation Madison, WI). Las categorías densitométricas de riesgo (DMO normal, osteopenia y osteoporosis) fueron definidas de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No se realizó cuantificación de la masa ósea a nivel de fémur distal y tibia proximal (técnica no validada en el momento de la inclusión en el estudio).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se han expresado mediante la media ± desviación estándar de la media (DE). Las diferencias entre medias de las variables continuas se analizaron mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney y las diferencias entre proporciones mediante la prueba de Fisher. Para la comparación entre variables apareadas se utilizó el test de Wilcoxon. Para valorar la asociación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. El valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 18.0, Chicago, EE. UU.).

RESULTADOS

Veintiocho de los 42 pacientes con LM reclutados en el estudio (1) tenían valores de FGF23 cuantificados y 18 del grupo control.

Las características clínicas de los individuos con LM incluidos en este estudio se muestran la tabla I. Así, la mediana de edad de los individuos con LM era de 31 años (rango: 18-67 años) y con una mediana de edad de la LM de 96 días (rango: 49-175 días). Todos presentaban una LM motora completa, en su mayoría con afectación sensitiva completa (AIS A), el 46 % tenía una tetraplejia y la mayoría de pacientes presentaba una LM espástica (75 %). Todos ellos dependían de una silla de ruedas para sus desplazamientos. La causa de la LM fue mayoritariamente por accidente de tráfico, seguida de precipitación y contusión axial directa.

Tabla I. Características clínicas de los pacientes con LM reciente incluidos en este estudio

	Individuos con LM (*n* = 28)
Varones (*n*)	27
Factores de riesgo de osteoporosis	
Ingesta diaria calcio previa a la LM (mg/día)	480 ± 304
Antecedente de litiasis renal (%)	7,1
Tabaquismo activo (%)	28,6
Consumo de alcohol diario (%)	7,1
Antecedentes familiares de fractura de fémur (%)	21,4
Antecedentes familiares de osteoporosis (%)	7,1
Características de la LM	
Tiempo de evolución de la LM (días)	104 ± 34
Paraplejia / Tetraplejia (*n*)	15:13
Escala AIS inicial (*n*)	26 A: 2 B
Espasticidad (%)	75
Causas de la LM	
- Accidente tráfico - Caída de altura - Zambullida aguas poco profundas - Accidente deportivo - Traumatismo axial directo - Otras	50 14,3 10,7 7,1 14,3 3,6

LM: lesión medular; AIS: Association Impairment Scale.

Los individuos con LM de reciente instauración presentaban una marcada alteración de varios parámetros del metabolismo fosfocálcico (Tabla II). Así, estos presentaban un aumento significativo de los valores de fosfato sérico, junto con una disminución de los valores de PTH y de creatinina respecto al grupo control. Por contra, presentaban mejores valores de filtrado glomerular (MDR /CKD-EPI) comparado con el grupo control. Cabe destacar que los valores de 25-OHD eran similares entre ambos grupos de pacientes. Además, los individuos con LM reciente presentaban un aumento significativo de los marcadores de remodelado óseo (FAT, FAO, osteocalcina, P1NP y CTx) en comparación con el grupo control.

Los valores de FGF23 eran más altos en los individuos con LM en comparación con el grupo control (83,5 frente a 63,9 RU/mL). No se observaron diferencias significativas (analíticas, antropométricas ni densitométricas) entre los individuos con LM con valores de FGF23 superior o inferior a la media. Tan solo 4 individuos con LM presentaban valores superiores a 130 RU/mL en la determinación basal (superior al rango de normalidad del ensayo). Tampoco se observaron diferencias entre los individuos con LM con FGF23 elevado o dentro de la normalidad.

Los valores basales de FGF23 se correlacionaron positivamente con el peso (r = 0,413, p = 0,029) y con la DMO en extremidades inferiores (r = 0,381, p = 0,045), y tras ajustar por edad e IMC, los valores de FGF23 se correlacionaron de forma positiva con el fosfato sérico (r = 0,738, p = 0,037). En el grupo control los valores de FGF23 no se relacionaron con variables analíticas ni datos antropométricos.

Dieciocho de los 28 individuos (64 %) con LM disponían de FGF23 en el seguimiento a los 6 meses. La media de FGF23 a los 6 meses de evolución era de 65,1 ± 25,8 (rango: 26-122 RU/mL), con un cambio porcentual del -1,4 ± 55 %, mostrando gran variabilidad en la evolución del FGF23. Los valores de FGF23 basal y a los 6 meses mostraron una correlación positiva con la creatinina a los 6 meses (r = 0,479 y p = 0,038 y r = 0,494 y p = 0,031, respectivamente), sin correlacionarse con el filtrado glomerular. Además, los cambios en el FGF23 se correlacionaron positivamente con los valores de esclerostina basal (r = 0,616, p = 0,005), incluso tras ajustarse por edad e IMC (r = 0,804, p = 0,016), sin observarse otras correlaciones significativas.

Tabla II. Comparación de los parámetros de FGF23, metabolismo fosfocálcico y remodelado óseo en pacientes con LM y grupo control

	Individuos con LM n = 28	Controles n = 18	p
Edad (años)	32 ± 13	35 ± 11	0,265
Varones (%)	96	100	n.s.
IMC (kg/m²)	22,4 ± 3,8	23,8 ± 2,6	0,137
FGF23 (RU/ml)	83,5 ± 38,7	63,9 ± 31,5	0,027
Parámetros de metabolismo fosfocálcico			
Creatinina (mg/dl)	0,62 ± 0,16	0,95 ± 0,1	< 0,001
Filtrado glomerular (MDR / CKD-EPI)	134 ± 20	103 ± 13	< 0,001
Fosfato (mg/dl)	4,43 ± 0,46	3,49 ± 0,52	< 0,001
Calcio (mg/dl)	9,54 ± 0,423	9,43 ± 0,42	0,227
FAT (mg/dl)	223 ± 76	139 ± 32	< 0,001
PTH (pg/ml)	17,46 ± 9,89	48,25 ± 16,56	< 0,001
25-OHD (ng/ml)	22,1± 9,3	23,2 ± 7,5	0,574
Marcadores de recambio óseo			
FA ósea (ng(ml)	15,7 ± 7,8	11,2 ± 2,4	0,021
OC (ng/ml)	27,2 ± 9,7	20,3 ± 7,6	0,028
P1NP (ng/ml)	187 ± 136	51 ± 21	< 0,001
CTx (ng/ml)	1,49 ± 0.55	0,53 ± 0,23	< 0,001
Mediadores del remodelado óseo			
Dkk-1	63,0 ± 16,7	42,2 ± 13,6	< 0,001
Esclerostina	40,3 ± 14,4	36,0 ± 10,5	0,437

LM: lesión medular; IMC: índice de masa corporal; FGF23: fosfatonina 23; FAT: fosfatasa alcalina total; PTH: hormona paratiroidea; 25-OHD: 25-hidroxivitamina D; FA ósea: fosfatasa alcalina ósea; OC: osteocalcina; P1NP: propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I; CTx: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I; Dkk-1: Dickkopf-1.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que los individuos con LM de instauración reciente presentan un incremento de los valores de FGF23 respecto al grupo control y un incremento de los valores de fosfato. La correlación positiva entre ambos parámetros, teniendo en cuenta la función renal conservada de estos individuos en fases iniciales de la lesión, sugiere que el incremento de FGF23 como mecanismo contrarregulador a la hiperfosfatemia producida por el alto remodelado óseo. Hay que señalar que los valores de FGF23 no se correlacionaron con la función renal, pero sí que se observó una correlación positiva con la masa ósea en las extremidades inferiores. La evolución del FGF23 en estos pacientes fue dispar, ya que mostró gran variabilidad interindividual, aunque se observó una correlación positiva con los valores de esclerostina basal. Se trata del primer estudio que analiza el comportamiento del FGF23 en esta situación clínica asociada a osteoporosis por desuso y su relación con diversos parámetros del metabolismo fosfocálcico y de la masa ósea.

El eje FGF23-Klotho desempeña un papel central en la regulación del metabolismo mineral, especialmente en el control de los niveles de fosfato y de calcio (12). FGF23 es una hormona secretada principalmente por los osteocitos y los osteoblastos que actúa sobre el riñón reduciendo la tasa de reabsorción tubular de fosfato (TRP) y el umbral de reabsorción tubular de fosfato normalizado por el FG (TmP/GFR), aumentando la eliminación renal de fosfato. Además, FGF23 disminuye la producción de 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol) al inhibir la enzima 1α-hidroxilasa renal y al aumentar la expresión de la 24-hidroxilasa. Estas acciones contribuyen a la disminución de la absorción intestinal de fósforo y de calcio (12). La regulación de FGF23 es multifactorial. En ella intervienen los propios valores de fosfato, la vitamina D, la PTH y la función renal (12). En este sentido, en presencia de enfermedad renal crónica se produce un incremento de los valores circulantes de FGF23, que aumentan de manera compensatoria para mantener la homeostasis del fosfato, lo que contribuye al desarrollo de alteraciones en el metabolismo mineral y óseo (12). Hay que destacar que, en nuestro estudio, los valores de FGF23 no se correlacionaron con la función renal estimada por filtrado glomerular. Además, cabe señalar que la actividad biológica de FGF23 requiere la presencia de klotho, una proteína transmembrana que actúa como correceptor en el riñón y en otros tejidos. La interacción FGF23-klotho activa la vía de señalización de FGF, modulando la expresión de genes implicados en el metabolismo mineral. Además, se ha identificado una forma soluble de klotho que puede actuar como correceptor en tejidos que no expresan klotho de forma transmembrana, ampliando así los efectos de FGF23 más allá del riñón. Más recientemente, klotho ha emergido como un regulador clave en el envejecimiento saludable, con investigaciones recientes que amplían su potencial terapéutico (13).

Cabe destacar que este es el primer artículo que analiza los valores de FGF23 circulante en individuos con LM. Disponemos de estudios que valoran el comportamiento del FGF23 circulante en otras condiciones de desuso, sin embargo, los datos publicados son contradictorios y, además, utilizan distintas técnicas/ensayos de cuantificación de FGF23 (midiendo la molécula intacta, el extremo C-terminal, mediante estudios de proteómica y/o cuantificación de micro-ARN). Así, se han descrito indistintamente valores de FGF23 elevados, disminuidos e incluso normales en distintas situaciones de falta de carga (14-16). Parece que el ARN de FGF23 podría aumentar en determinadas situaciones de desuso (gravitacional), pero depende de la duración, del remodelado óseo asociado y de la presencia de ejercicios de carga que contrarresten (15). Sin embargo, otros estudios en modelos animales de falta de carga no han observado cambios significativos en los niveles de FGF23 plasmático (16). Los estudios publicados en humanos que analizan el valor de FGF23 en condiciones de desuso están realizados con astronautas y con reposo en cama. Así, en un estudio con individuos sanos sometidos a reposo en cama durante 21 días, con un amplio estudio de alteraciones proteómicas y metabólicas, se identificó FGF23 como uno de los marcadores de envejecimiento/fragilidad, pero no se valoró su relación con el metabolismo del fosfato (17). En la misma línea, Mastrandea y cols. (14) observaron un incremento de los valores de FGF23 intacto en individuos sometidos a reposo en cama durante 14 días. En individuos sometidos a condiciones de ingravidez (astronautas) observaron una tendencia a presentar valores en el límite alto de fosfato con cambios en la reabsorción tubular de fosfato, pero sin cambios en los valores de FGF23 (medido por técnicas de proteómica) (18).

Por otro lado, en relación a klotho también disponemos de datos discordantes en la literatura. Mientras que Liu y cols. (19) reportaron un aumento de la expresión de klotho en tejido adiposo en un modelo animal de LM (aunque se trataba de un estudio que analizaba metabolismo graso, no el metabolismo del fosfato); otros estudios en condiciones de desuso han observado una disminución de los valores de klotho (16). También se han descrito alteraciones en la expresión de klotho en otras enfermedades medulares (esclerosis múltiple) (20), aunque en este estudio se valora el potencial papel neuroprotector de klotho.

Los individuos con LM de reciente instauración presentan una marcada alteración del metabolismo del calcio con hipercalcemia e hipercalciuria que ha sido atribuida al elevado remodelado óseo asociado al desuso (1-3). También presentan menores valores de creatinina (sin asociarse con deterioro del filtrado glomerular), que pueden atribuirse a la marcada pérdida de masa

muscular asociada al desuso de la LM (1). Además, cabe destacar que las LM de causa traumática se asocian frecuentemente con fracturas de huesos largos e intervenciones quirúrgicas que podrían contribuir a las alteraciones del calcio. Sin embargo, los datos sobre el metabolismo del fosfato en esta condición clínica son escasos. Nuestro grupo de trabajo ya identificó la presencia de hiperfosfatemia en la fase inicial de la LM (1,21). Y, en la misma línea, más recientemente Kumar y cols. (22) también han reportado mayores valores de fosfato circulante en individuos con LM reciente comparado con individuos con LM evolucionada. Sin embargo, cabe señalar que en nuestro estudio no valoramos la fosfaturia ni la eliminación de creatinina en orina de 24 horas. Por ello, tampoco disponemos de datos en relación a la reabsorción tubular de fosfato (TRP ni TmP/GFR) en esta situación clínica. Se han publicado algunos estudios que evalúan la eliminación de fosfato en orina en individuos con LM. Así, Naftchi y cos. (23), en un grupo de 20 individuos con LM de reciente instauración con controles urinarios semanales hasta las 16 semanas de la lesión, describieron la presencia de hiperfosfaturia, aunque solo durante las primeras 2 semanas de la lesión, mientras que la hipercalciuria y la elevación de marcadores urinarios de resorción ósea (hidroxiprolina) persistían aumentados de forma más prolongada. Ohry y cols. (24) también describieron la presencia de hiperfosfaturia en un grupo de individuos con LM reciente (con un rango de evolución de la LM de entre 2 y 74 semanas). Finalmente, Kannisto y cols. (25), en un grupo de individuos con LM con una media de evolución de la LM de 13 años, no observaron alteraciones en el metabolismo del fosfato. Todo ello sugiere que la hiperfosfatemia y la hiperfosfaturia se producen en las primeras semanas de la LM, probablemente relacionada con el elevado remodelado óseo que presentan estos pacientes en este momento de la lesión. Los estudios indican que tras una LM se produce un marcado incremento del remodelado óseo, especialmente durante el primer año de la lesión (1-3), aunque hasta el 30 % de los individuos podría presentar remodelado aumentado a los 10 años (2).

Cabe señalar que en fases agudas de la LM se produce una inhibición de la *PTH y de la síntesis de calcitriol,* que ha sido atribuida a la hipercalcemia y al elevado remodelado óseo (5). Es importante señalar que los valores de PTH y de calcitriol estimulan la síntesis de FGF23 cuando están aumentados. Además, la función renal de nuestros pacientes estaba conservada. Estos datos sugieren que el incremento de FGF23 observado en nuestros pacientes probablemente sea por un mecanismo contrarregulador a la hiperfosfatemia, que a la vez es secundaria al marcado incremento de remodelado óseo que presentan estos individuos en la fase aguda de la lesión.

Asimismo, es interesante destacar que en nuestros pacientes los cambios en FGF23 se correlacionaron con los valores de esclerostina en el momento basal. En este sentido, la relación entre FGF23 y esclerostina ya ha sido previamente publicada. De hecho, ambos mediadores son de síntesis osteocitaria y regulan el metabolismo óseo. Así, en un estudio realizado por Ito y cols. (26) demostraron que la esclerostina estimula directamente la síntesis de FGF23 en osteocitos, tanto en modelos animales como en cultivos de hueso humano. En nuestro estudio, los individuos con LM presentaban mayores concentraciones de FGF23 y de Dkk-1, aunque no observamos correlaciones significativas entre ambos mediadores. Carrillo-López y cols. (27) demostraron que FGF23, en presencia de klotho soluble, induce la expresión de Dkk1 en osteoblastos, lo que resulta en la inhibición de la vía Wnt/β-catenina. Este hallazgo sugiere que FGF23 puede modular la actividad osteoblástica a través de la regulación de mediadores locales como el Dkk1, lo que contribuye a la alteración del remodelado óseo en condiciones clínicas como la enfermedad renal crónica, en la que también se ha descrito una relación estrecha entre los valores séricos de FGF23 y la esclerostina con parámetros del remodelado óseo (28). De hecho, recientemente se ha demostrado que el FGF23 estimula la formación y la supervivencia de los osteoclastos, lo que sugiere un papel regulador de este factor también en la resorción ósea (29), por lo que no podemos descartar que este factor pueda tener un papel adicional en el marcado incremento del remodelado óseo que presentan nuestros pacientes.

Las principales limitaciones de este estudio son la ausencia de datos sobre la reabsorción tubular de fosfato mediante la recogida de orina de 24 horas y la pérdida de pacientes durante el seguimiento. No obstante, se trata del primer trabajo que evalúa el papel del FGF23 en el metabolismo del fosfato en este contexto clínico, lo que permite aportar nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de esta entidad. Además, cabe destacar que constituye una de las cohortes prospectivas de pacientes con lesión medular más amplias publicadas hasta la fecha, con un número considerable de participantes y una caracterización exhaustiva del metabolismo fosfocálcico. El uso de un ensayo de FGF23 C-terminal constituye una limitación del estudio, ya que detecta tanto la molécula intacta como sus fragmentos de degradación. Aunque los pacientes presentaban función renal conservada, la determinación de FGF23 intacto podría haber aportado una estimación más específica de la hormona biológicamente activa (7,8,10).

En resumen, los resultados de este estudio muestran que los individuos con LM completa de reciente instauración presentan un incremento de los valores circulantes de fosfato y del FGF23. Este incremento de fosfato puede estar relacionado con el alto remodelado óseo que presentan estos individuos en la fase aguda de la LM. La relación de los valores de FGF23 con los valores de esclerostina sugiere un papel adicional del FGF23 en la regulación del remodelado óseo en estos

pacientes, por lo que son aconsejables nuevos estudios que analicen este hallazgo. Nuestros resultados revelan una alteración del metabolismo del fosfato en fases iniciales tras una LM y describen, por primera vez, el comportamiento del FGF23 en esta situación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, et al. Effect of recent spinal cord injury on wnt signaling antagonists (sclerostin and dkk-1) and their relationship with bone loss. A 12-month prospective study. J Bone Miner Res 2015;30(6):1014-21. DOI: 10.1002/jbmr.2423
2. Zehnder Y, Lüthi M, Michel D, et al. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: a cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. Osteoporos Int 2004;15:180-9. DOI: 10.1007/s00198-003-1529-6
3. Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. Osteoporos Int 2006;17:180-92. DOI: 10.1007/s00198-005-2028-8
4. Giangregorio L, McCartney N. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. J Spinal Cord Med 2006;29:489-500. DOI: 10.1080/10790268.2006.11753898
5. Maïmoun L, Fattal C, Sultan C. Bone remodelling and calcium homeostasis in patients with spinal cord injury: a review. Metabolism 2011;60(12):1655-63. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.04.005
6. Shimonty A, Bonewald LF, Pin F. Role of the Osteocyte in Musculoskeletal Disease. Curr Osteoporos Rep 2023;21(3):303-10. DOI: 10.1007/s11914-023-00788-5
7. Fukumoto S. Regulation of FGF23 Production in Osteocytes. Current Osteoporosis Reports 2024;22(2):273-9. DOI: 10.1007/s11914-024-00860-8
8. Clinkenbeard E. Fibroblast Growth Factor 23 Bone Regulation and Downstream Hormonal Activity. Calcified Tissue International 2023;113(1):4-20. DOI: 10.1007/s00223-023-01092-1
9. Domazetovic V, Falsetti I, Ciuffi S, et al. Effect of Oxidative Stress-Induced Apoptosis on Active FGF23 Levels in MLO-Y4 Cells: The Protective Role of 17-B-Estradiol. Int J Mol Sci 2022;23(4):2103. DOI: 10.3390/ijms23042103
10. Sirikul W, Siri-Angkul N, Chattipakorn N, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and steoporosis: Evidence from Bench to Bedside. Int J Mol Sci 2022;23(5):2500. DOI: 10.3390/ijms23052500
11. Martínez-Heredia L, Canelo-Moreno JM, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Non-Classical Effects of FGF23: Molecular and Clinical Features. Int J Mol Sci 2024;25(9):4875. DOI: 10.3390/ijms25094875
12. Imel EA , Peacock M, Gray AK, et al. Iron modifies plasma FGF23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(11):3541-9. DOI: 10.1210/jc.2011-1239
13. Elza S, Ilya E, Ilya M, Alexey M. Mini review: Gene therapy targets for aging-associated diseases. Biochem Biophys Res Commun 2025;785:152708. DOI: 10.1016/j.bbrc.2025.152708
14. Mastrandrea CJ, Hajj-Boutros G, Sonjak V, et al. Exercise attenuates bed rest-induced increases in insulin resistance while α-klotho increases in 55 to 65 year-old women and men. Sci Rep 2025;15(1):26927. DOI: 10.1038/s41598-025-12770-5
15. Camera A, Tabetah M, Castañeda V, et al. Aging and putative frailty biomarkers are altered by spaceflight. Sci rep 2024;14:13098. DOI: 10.1038/s41598-024-57948-5
16. Willey JS, Aunon-Chancellor SA, Miles LA, et al. αklotho decreases after reduced weight-bearing from both spaceflight and hindlimb unloading. NPJ Microgravity 2022;8(1):18. DOI: 10.1038/s41526-022-00203-w
17. Kashirina DN, Pastushkopva LK, Goncharova AG, et al. Assessment of the effect of 21-day head-down bed rest on the cardiovascular system by blood protein composition. Front Physiol 2024;15:1375929. DOI: 10.3389/fphys.2024.1375929
18. Siew K, Nestler KA, Walsh SB, et al. Cosmic kidney disease: an integrated panomic, physiological and morphological study into spaceflight-induced renal disfunction. Nat Commun 2024:15:4923.
19. Liu XH, Graham ZA, Harlow L et al. Spinal cord injury reduces serum levels of fibrobast growth factor-21 and impairs its signaling pathways in liver and adipose tissue in mice. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:668984. DOI: 10.3389/fendo.2021.668984
20. Emami Aleagha MS, HArirchian MH, LAvasani S, et al. Differential expression of klotho ithe brain and scpinal cord is associated with total antioxidant capacity in Mice with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. J Mol Neurosci 2018;64:543-50. DOI: 10.1007/s12031-018-1058-6
21. Gifre L, Vidal J, Ruiz-Gaspà S, et al. Efecto de la lesión medular motora completa reciente en el recambio óseo y en la evolución de la masa ósea. Resultados preliminares. Rev Osteoporos Metab Miner 2014;6;4:97-102. DOI: 10.4321/S1889-836X2014000400005
22. Kumar S, Doyle J, Wood C, et al. Preventing OsteoPorosis in Spinal Cord Injury (POPSCI) Study – Early zoledrònic acid infusion in patients with acute spinal cord injury. Calcified Tissue Int 2024;115:611-23. DOI: 10.1007/s00223-024-01292-3
23. Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, et al. Mineral Metabolism in Spinal Cord Injury, Arch Phys Med Rehabil 1980;61(3):139-42.
24. Ohry A, Shemesh Y, Zak R, et al. Zinc and osteoporosis in patients with spinal cord injury. Paraplegia 1980;18(3):174-80.
25. Kannisto M, Alaranta H, Merikanto J, et al. Spinal Cord 1988;36(9):641-6. DOI: 10.1038/sj.sc.3100665
26. Ito N, Prideaux M, Wijenayaka AR, et al. Sclerostin Directly Stimulates Osteocyte Synthesis of Fibroblast Growth Factor-23. Calcif Tissue Int 2021;109(1):66-76. DOI: 10.1007/s00223-021-00823-6
27. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C, et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. Kidney Int 2016;90(1):77-89. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.024
28. Lima F, Monier-Faugere MC, Mawad H, et al. FGF-23 and sclerostin in serum and bone of CKD patients. Clin Nephrol 2023;99(5):209-18. DOI: 10.5414/CN111111
29. Chankamngoen W, Krungchanuchat S, Thongbunchoo J, et al. Extracellular Fe2+ and Fe3+ modulate osteocytic viability, expression of SOST, RANKL and FGF23, and fluid flow-induced YAP1 nuclear translocation. Sci Rep 2023;13(1):21173. DOI: 10.1038/s41598-023-48436-3

ARÁN

ROMM
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Original

Persistencia al tratamiento de la osteoporosis en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2: estudio de base poblacional

Laura Gómez Rodríguez[1,2], José Luis Poveda[3], Cristina Carbonell Abella[1,4], Carlen Reyes[4,5], Maria Antonia Pou Gimenez[1,2,4], César Díaz Torné[2,4,6,] Daniel Martínez-Laguna[1,2,4]

[1]Atención Primaria. Institut Català de la Salut. Barcelona. [2]Universitat Autónoma de Barcelona. Barcelona. [3]Universidad de Navarra. Instituto de Ciencia de los Datos e Inteligencia Artificial. Pamplona. [4]Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol). Grupo de Investigación GREMPAL. Barcelona. [5]Equip d'Atenció Primaria Barcelona Sardenya. Unitat de Recerca EAP Sardenya-IR Sant Pau. IR Sant Pau. Barcelona. [6]Departamento de Reumatología. Hospital de Sant Pau. Barcelona

Resumen

Introducción: en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) existe una menor prescripción de fármacos para la osteoporosis (FPO) en comparación con los pacientes sin diabetes. Además, la persistencia a los FPO, en general, es baja.

Objetivo: evaluar si existen diferencias entre la persistencia a los FPO en pacientes con DM2 y sin diabetes.

Métodos: estudio de cohortes de base poblacional. Se seleccionaron los sujetos que iniciaron un FPO entre 2012-2016 de la base de datos SIDIAP. Los sujetos fueron seguidos hasta la muerte, la finalización o cambio de FPO o hasta el final del estudio (31/12/2018). La persistencia se calculó como el cociente del número de dosis diaria definida (NDDD) sin que haya un gap mayor a 3 o a 6 meses. Se utilizaron técnicas no paramétricas para detectar las diferencias de persistencia.

Resultados: de los 45 020 pacientes que iniciaron FPO, 6072 padecían DM2. El 80,6 % recibió bisfosfonatos orales, seguidos de denosumab (9,7 %) con una distribución similar entre pacientes con DM2 y sin diabetes. Considerando un gap de 3 meses para todos los FPO, el primer año, la persistencia fue del 47,6 %, a los 2 años del 31,2 % y a los 3 años del 21,9 %, sin diferencias entre DM2 y sin diabetes. Con denosumab la persistencia fue superior (menor en pacientes con DM2).

Conclusiones: no se observaron diferencias significativas en la persistencia de forma global entre sujetos con DM2 y sin diabetes A mayor tiempo de seguimiento, la persistencia a los diferentes FPO va disminuyendo.

Palabras clave:
Osteoporosis.
Diabetes *mellitus* tipo 2. Persistencia.
Tratamiento.

Recibido: 16/03/2026 • Aceptado: 03/09/2026

Financiación: este estudio se ha realizado gracias a la ayuda recibida por parte de la FEIOMM a través de la beca de investigación clínica en la convocatoria de 2018.

Conflicto de intereses: L. G. R. ha recibido honorarios por conferencias, consultorías o asistencia a cursos y congresos por parte AMGEN, Boehringer Ingelheim, Italfármaco, Rubió, STADA, Grünenthal, Theramex, Gebro Pharma y UCB. J. L. B., C. C. A., C. D. T. y M. A. P. G. no presentan ningún conflicto de interés. C. R. ha recibido honorarios por consultorías médicas para Lilly. D. M. L. ha recibido honorarios por conferencias, consultorías o asistencia a cursos y congresos por parte de AMGEN, Boehringer Ingelheim, Italfármaco, Rubió, Gedeon Ritcher, STADA, Grünenthal, Theramex, Novartis, Gebro Pharma y UCB.

Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Gómez Rodríguez L, Poveda JL, Carbonell Abella C, Reyes C, Pou Gimenez MA, Díaz Torné C, Martínez-Laguna D. Persistencia al tratamiento de la osteoporosis en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2: estudio de base poblacional. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(4):146-155

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00124

Correspondencia:
Laura Gómez Rodríguez. CAP Sant Martí de Provençals. C/ Fluvià, 211. 08020 Barcelona
e-mail: lauragomezrod.bcn.ics@gencat.cat

©Copyright 2026 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea mineral y un deterioro microarquitectónico del tejido óseo, lo cual se asocia a un aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fractura (1). En España, en el año 2019 se estimó que la prevalencia de osteoporosis era 5,4 % (22,6 % en mujeres y 6,8 % en hombres) (2). Entre 2019 y 2034, debido a factores demográficos, se espera que la cantidad de fracturas en España aumente alrededor del 29,6 % (2).

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es una de las comorbilidades a largo plazo más prevalentes en el mundo occidental, especialmente en pacientes de edad avanzada y con obesidad. La prevalencia de DM2 en España es del 10,3 % en 2012 pero se estima que aumente a 11,8 % en 2030 y 12,7 % en 2045 (3,4).

Tanto la DM2 como la osteoporosis son dos enfermedades que coexisten en muchos pacientes. Se ha observado que la osteoporosis se presenta de forma distinta en pacientes con DM2 y sin diabetes. Los pacientes con DM2, a pesar de presentar una masa ósea superior a la de la población general (5,6), presentan un mayor riesgo de fracturas por fragilidad que los pacientes sin diabetes (7-9), en particular un mayor riesgo de fractura femoral (10) y ya desde los primeros años de evolución de la diabetes (11). Este aumento de la fragilidad ósea en los pacientes con DM2 viene caracterizada por una mayor afectación de la calidad ósea y no por la densidad mineral ósea (12). En un reciente metanálisis que incluyó los datos de 22 estudios (más de 13 millones de sujetos, de los cuales más de 2 millones con DM2) se observó que los pacientes con DM2 tienen un 25 % más de riesgo que los pacientes sin diabetes, siendo mayor en las mujeres que en los hombres (13).

Existe una infraestimación real de riesgo de fractura en los pacientes con DM2; se han propuesto como factores correctores a la hora de estimar el riesgo en estos pacientes el considerar el valor del Trabecular Bone Score (14,15) o el marcar la presencia de artritis reumatoide como equivalente a la DM2 en la herramienta FRAX© (16). Además, los pacientes con DM2 presentan hasta un 30 % más de probabilidad de no recibir un fármaco para osteoporosis respecto a pacientes sin diabetes, lo que acentúa el menor control de la enfermedad en estos pacientes (17).

Las tasas de persistencia a los fármacos de las patologías crónicas, en países desarrollados, se sitúan alrededor del 50 % (18). En el caso de la osteoporosis también se observa una baja persistencia a los diferentes tratamientos, siendo del 47 % al año y descendiendo al 26 % a los 2 años, con unas mejores tasas de persistencia en los tratamientos parenterales para la osteoporosis (19).

Son muchos los factores que se han descrito asociados a una baja persistencia a los tratamientos de la osteoporosis, desde la posología y forma de administración, el conocimiento de la enfermedad, los efectos secundarios y el número de tratamientos crónicos que recibe (20,21). En el estudio PRISMA sobre prevalencia de DM2 en población española se observó que más de la mitad de los pacientes con DM2 reciben dos o más fármacos (22).

Si bien no existen estudios que hayan analizado la persistencia de los fármacos para la osteoporosis (FPO) en los pacientes con DM2, es de esperar que esta sea peor, debido a un mayor uso de fármacos de forma crónica.

Nuestro objetivo es evaluar si existen diferencias entre la persistencia a los FPO en pacientes con DM2 en comparación con los pacientes sin diabetes. De forma exploratoria, se valorará si existen diferencias en la persistencia en función del género.

MÉTODO

POBLACIÓN Y FUENTE DE DATOS

Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivas de base poblacional realizado en el ámbito de la Atención Primaria de Salud en Catalunya. Los datos de este estudio se han extraído de la base de datos SIDIAP (*Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària*), que contiene la información registrada en la historia clínica informatizada por más de 1300 profesionales de Atención Primaria que trabajan en el Institut Català de la Salut (ICS), la empresa pública proveedora de servicios sanitarios con mayor cobertura en Catalunya (alrededor del 75 % de la población de Catalunya). Esta información incluye: información socio-demográfica, códigos CIE-10CM de enfermedades y procedimientos registrados, datos de exploración física en formularios estructurados (tensión arterial, frecuencia cardíaca, peso, índice de masa corporal, etc.), datos sobre hábitos tóxicos (tabaquismo, enolismo), datos de laboratorio de Atención Primaria (bioquímica, hematología, serologías, etc.), y datos de facturación de farmacia (retirada del medicamento en farmacia comunitaria por parte del paciente). La representatividad de SIDIAP con respecto a la población general de Catalunya ha sido previamente demostrada (23). Estudios previos realizados con SIDIAP en pacientes con DM2 observaron una prevalencia de la enfermedad similar a otros estudios realizados en España (24,25). Con esta base de datos también se han realizado estudios relacionados con la epidemiología y nuevos predictores de fractura por fragilidad (26,27).

POBLACIÓN A ESTUDIO

Del total de sujetos incluidos en SIDIAP, se seleccionó una cohorte de pacientes ≥ 50 años que habían iniciado alguno de los siguientes FPO: bisfosfonato oral, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE), denosumab o teriparatida, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016 y con información disponible del paciente como mínimo un año previo al inicio del FPO. Se excluyeron aquellos que hubieran recibido un FPO en los 12 meses previos a la inclusión en la cohorte, sujetos con antecedente de neoplasia, Paget o infección por VIH. Los sujetos fueron seguidos hasta la finalización del estudio (31/12/2018), el cambio a otro FPO o exitus del paciente, lo primero que sucediese.

Se recogió información sobre edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo (definido como fumador activo, exfumador o no fumador), consumo de unidades de alcohol (clasificado como en no consumo, bajo riesgo o consumo nocivo consumo de alcohol, en función del número de unidades de consumo a la semana), índice Charlson de comorbilidad, fracturas previas al inicio del FPO, caídas previas, y uso de suplementos de calcio y/o vitamina D. Los FPO se identificaron utilizando el Sistema de Clasificación Anatómica (ATC) de la OMS. Los fármacos se agruparon en bisfosfonatos (alendronato, risedronato e ibandronato), MSRE (raloxifeno y bazedoxifeno), teriparatida y denosumab.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Las características de la población estudiada se describen mediante análisis descriptivo univariante, calculando la media y la desviación estándar para las variables continuas, y la frecuencia absoluta y el porcentaje para las variables categóricas.

La persistencia se calculó como el cociente del número de dosis diaria definida (NDDD) entre el tiempo de duración del tratamiento medido desde la primera facturación hasta la última facturación sin que haya un *gap* mayor a 3 meses. Adicionalmente se consideró la persistencia considerando un *gap* de 6 meses. Se utilizaron técnicas no paramétricas para detectar las diferencias de persistencia en grupo de individuos con DM2 y sin diabetes y según el tipo de FPO. También se utilizó la curva Kaplan-Meier para valorar la curva de supervivencia de persistencia anual (hasta suspensión del tratamiento) para cada uno de los fármacos, de forma global, en los sujetos con DM2 y los sujetos sin diabetes.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha desarrollado según las normas nacionales e internacionales (Declaración de Helsinki y Tokio) sobre aspectos éticos. El protocolo de este estudio ha sido evaluado y aprobado por el comité de ética del IDIAP Jordi Gol i Gorina (código 19/081-P) y valorado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como estudio posautorización con otros diseños diferentes al del seguimiento prospectivo (código IJG-TER-2019-01).

Los datos incluidos en la base de datos SIDIAP están pseudoanonimizados lo que imposibilita la identificación de los sujetos incluidos. En todos los pasos del estudio, se ha garantizado la confidencialidad de los sujetos incluidos, conforme lo que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 del 13 de diciembre, LOPD) y el Real decreto ley de medidas urgentes para la adaptación del Derecho español a la normativa europea en materia de protección de datos (5/2018, del 27 de julio).

RESULTADOS

Se identificaron 45 020 sujetos que iniciaron un FPO en el período de estudio. De ellos, 6072 eran pacientes con DM2 y 38 948 sin diabetes, con una proporción de mujeres del 89,8 % y una media de edad de 69 años. Las características de los grupos de sujetos con DM2 y sin diabetes se recogen en la tabla I. Los pacientes con DM2 presentan una mayor comorbilidad asociada. Asimismo, los sujetos con DM2 presentan una proporción mayor de caídas previas (6,6 % *vs.* 3,7 %) y una mayor prevalencia de fracturas previas (24 % *vs.* 14,4 %).

El 80,6 % de los pacientes recibieron un bisfosfonato oral, un 9,7 % denosumab, un 6,3 % raloxifeno/bazedoxifeno y un 3,4 % teriparatida. La proporción de fármacos es similar en la cohorte de pacientes con DM2 y sin diabetes exceptuando los MSRE, con una mayor proporción en la cohorte de pacientes sin diabetes (Tabla II).

Considerando un *gap* de 3 meses para todos los FPO, al primer año, la persistencia fue del 47,6 %, a los 2 años del 31,2 % y a los 3 años del 21,9 %. Para un *gap* de 6 meses, la persistencia fue algo superior (54,7 %, 38,3 % y 28,2 % respectivamente). No se observaron diferencias significativas en la persistencia de forma global (considerando todos los tratamientos) entre sujetos con DM2 y sin diabetes (Fig. 1). A mayor tiempo de tratamiento, la persistencia va disminuyendo.

En función del género del paciente, tanto para un *gap* de 3 meses como de 6 meses, las tasas de persistencia en todos los períodos analizados fueron estadísticamente superiores en las mujeres, en comparación a los hombres (Fig. 2).

Tabla I. Características basales de los pacientes global, con DM2 y sin diabetes

		Global	Pacientes con DM2	Pacientes sin diabetes	*p* valor
Edad (mediana; RIQ)		69 (17)	75 (13)	67 (17)	0,000
Género mujer (*n*; %)		40 431 (89,8)	4982 (82,0)	35 449 (91,0)	0,000
IMC *missing* (*n*; %)		9281 (20,6)	361 (5,9)	8920 (22,9)	
IMC (mediana; RIQ)		26,88 (6,21)	28,91 (6,64)	26,52 (6,01)	0,000
Tabaquismo *missing* (*n*; %)		4089 (9,1)	177 (2,9)	3912 (10,0)	
Tabaquismo	No fumador	31 952 (78,1)	4762 (80,8)	27 190 (77,6)	0,000
	Fumador	4413 (10,7)	348 (5,9)	4065 (11,6)	
	Exfumador	4566 (11,2)	785 (13,3)	3781 (10,8)	
Alcohol *missing* (*n*; %)		7478 (16,6)	420 (6,9)	7058 (18,1)	
Alcohol	No consumo (*n*; %)	28 865 (76,9)	4668 (82,6)	24 197 (75,9)	0,000
	Bajo riesgo (*n*; %)	8360 (22,3)	940 (16,6)	7420 (23,3)	
	Consumo nocivo (*n*; %)	317 (0,8)	44 (0,8)	273 (0,9)	
Comorbilidad Índice Charlson (*n*; %)	Ausencia	37 030 (82,3)	2546 (41,9)	34 484 (88,5)	0,000
	Baja	4632 (10,3)	1719 (28,3)	2913 (7,5)	
	Alta	3358 (7,4)	1807 (29,8)	1551 (4,0)	
Fracturas previas (*n*; %)		7087 (7,5)	1460 (24,0)	5627 (14,4)	0,000
Caídas previas (*n*; %)		1702 (3,8)	399 (6,6)	1303 (3,7)	0,000
Uso suplementos (*n*; %)	Sin consumo previo	18 381 (40,8)	2804 (46,2)	15 577 (40,0)	0,000
	Consumo previo	26 639 (59,2)	3268 (53,8)	23 371 (60,0)	

RIQ: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal; DM2: diabetes mellitus *tipo 2.*

Tabla II. Porcentajes de uso de fármacos para la osteoporosis en pacientes con DM2, sin diabetes y en el total de pacientes

	Total		Pacientes con DM2		Pacientes sin diabetes	
	n	%	*n*	%	*n*	%
	45 020		6072	13,49	38 948	86,51
BF oral	36 282	80,59	5103	84,04	31 179	80,05
denosumab	4387	9,74	506	8,33	3881	9,96
MSRE	2841	6,31	165	2,72	2676	6,87
Teriparatida	1510	3,35	298	4,91	1212	3,11

DM2: diabetes mellitus *tipo 2; BF: bisfosfonato; MSRE: moduladores selectivos receptores estrogénicos.*

Esto también se observó al comparar la cohorte de pacientes con DM2 y sin diabetes, en función del género. Para un *gap* de 3 meses, la persistencia en mujeres con DM2 fue del 47,8 % al año, del 31,1 % a los 2 años y del 21,26 % a los 3 años; en los hombres fue del 43,7 %, 26,9 % y del 18.3 %, respectivamente ($p < 0,05$). Para un *gap* de 6 meses las tasas de persistencia en mujeres con DM2 fueron 55,4 %, 39,1 % y 28,7 % y en hombres con DM2 48,9 %, 32,8 % y 23,9 % ($p < 0,05$). En las mujeres sin diabetes la persistencia (*gap* de 3 meses) fue del 48,1 % al año, 31,6 % a los 2 años y 22,3 % a los 3 años; mientras que en hombres sin diabetes fue del 43,5 %, 28,1 % y 19,9 % ($p < 0,001$). Para un *gap* de 6 meses, en mujeres sin diabetes las tasas de persistencia fueron 55,3 %, 38,8 % y 28,7 %, estadísticamente superiores a las de los hombres sin diabetes (48,9 %, 33 % y 24,3 %).

Sin embargo, al comparar las tasas de persistencia global entre sujetos con DM2 y sin diabetes, no se observaron diferencias significativas en función del género.

Al considerar los diferentes tratamientos, el fármaco con una mejor persistencia fue denosumab, tanto de forma global, como en sujetos con DM2 y sin diabetes, con unas

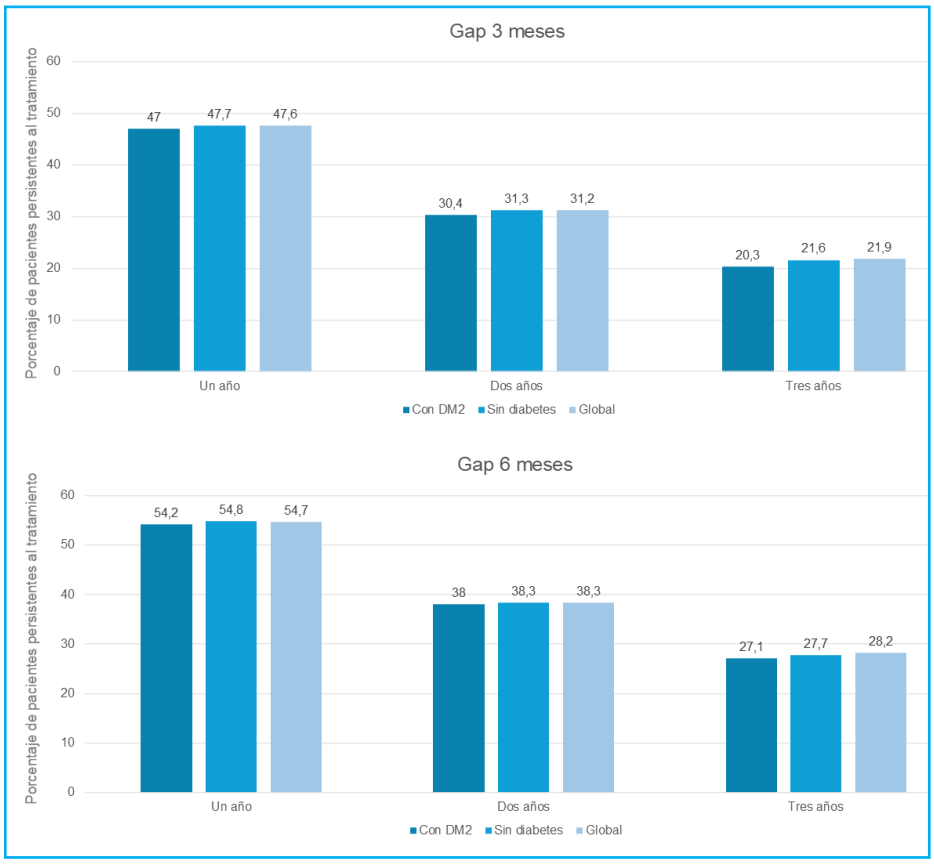


Figura 1. Persistencia global al tratamiento (*gap* 3 o 6 meses).

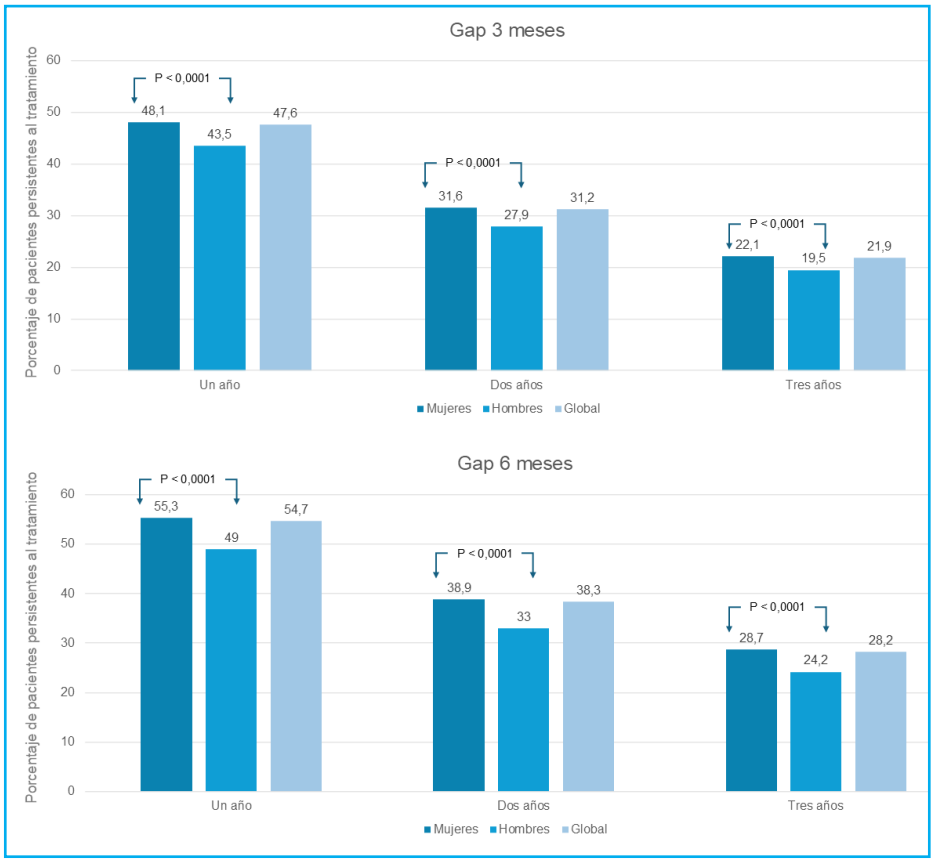


Figura 2. Persistencia global al tratamiento en función del género (*gap* 3 o 6 meses).

mayores proporciones de persistencia respecto al resto de FPO en todos los años del seguimiento (Figs. 3 y 4). Con ningún FPO se observaron tasas de persistencia por encima del 50 % a los 2 años de tratamiento.

Considerando un *gap* de 3 meses, al comparar la persistencia a los diferentes FPO entre los sujetos con DM2 y sin diabetes, se observó una menor persistencia en los pacientes con DM2 tratados con DENOSUMAB, con diferencias significativas ($p < 0,05$), en comparación con los sujetos sin diabetes. También se observó una menor persistencia en el segundo año de tratamiento en los sujetos con DM2 tratados con MSRE o teriparatida, en comparación con los sujetos sin diabetes. Al considerar un *gap* de 6 meses, la persistencia a denosumab en los pacientes con DM2, en comparación con los pacientes sin diabetes fue inferior; la persistencia a MSRE también fue menor en DM2 en el primer año de tratamiento. No se observaron diferencias significativas en los pacientes tratados con teriparatida (Tabla III).

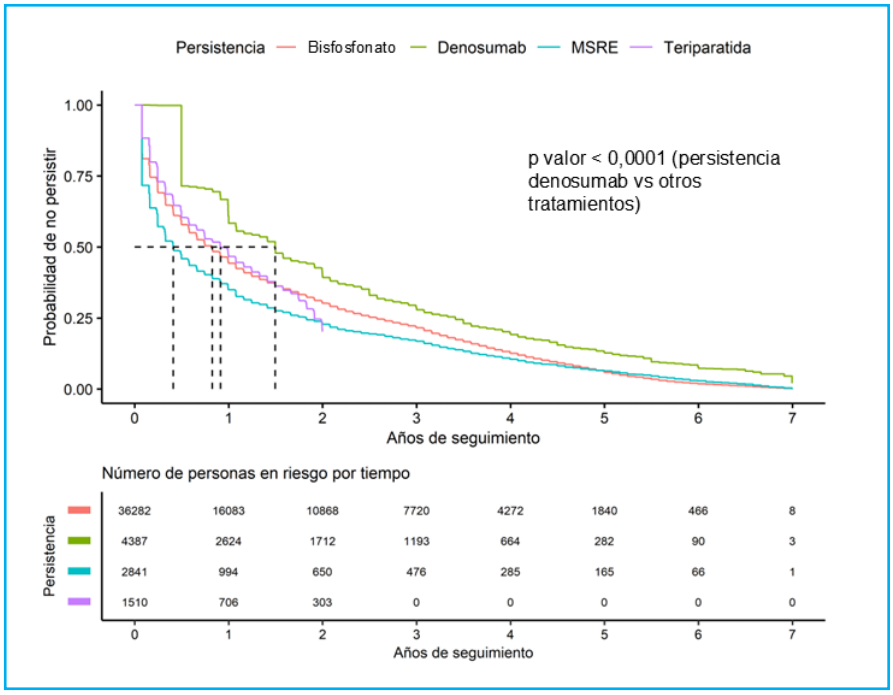


Figura 3. Curvas de supervivencia de persistencia anual según tratamiento.

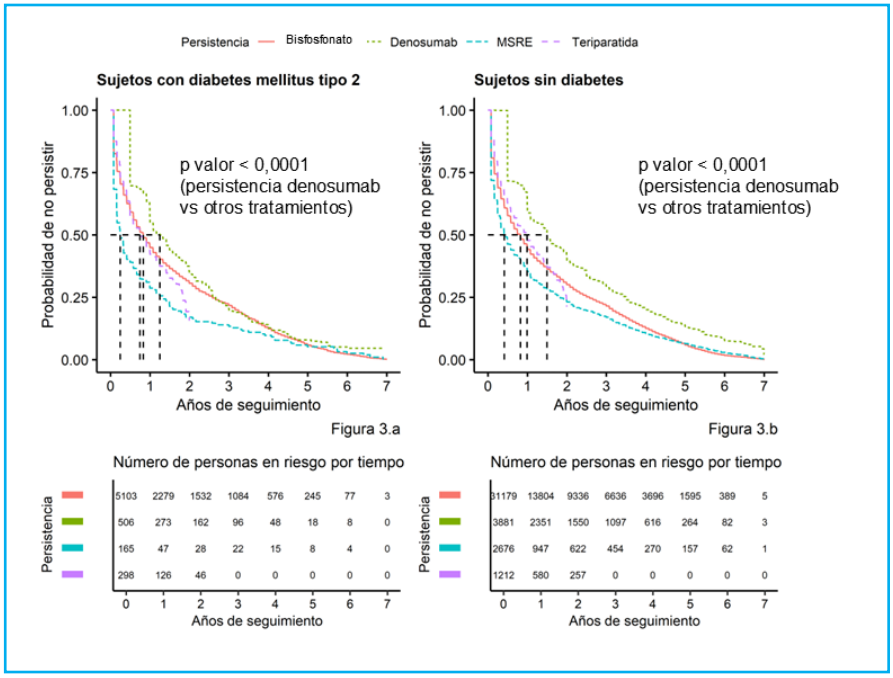


Figura 4. Curvas de supervivencia de persistencia anual según tratamiento y cohorte.

Tabla III. Persistencia según tratamiento en sujetos con DM2 y sin diabetes (considerando un *gap* de 3 o 6 meses) al año, 2 años y 3 años

	n total	Sujetos con DM2						*n* total	Sujetos sin diabetes					
		1 año		2 años		3 años			1 año		2 años		3 años	
		n	%	*n*	%	*n*	%		*n*	%	*n*	%	*n*	%
***Gap* de 3 meses**														
Global	*6072*	2856	47,0	1844	30,4	1235	20,3	*38 948*	18 583	47,7	12 193	31,3	8422	21,6
BF	*5103*	2366	46,4	1584	31,0	1114	21,8	*31 179*	14 402	46,2	9604	30,8	6826	21,9
Denosumab	*506*	306	60,5*	176	34,8*	98	19,4*	*3881*	2569	66,2*	1634	42,1*	1133	29,2*
MSRE	*165*	51	30,9	28	17,0*	23	13,9	*2676*	1000	37,4	646	24,1*	463	17,3
TPD	*298*	133	44,6	56	18,8*			*1212*	612	50,5	309	25,5*		
***Gap* de 6 meses**														
Global	*6072*	3293	54,2	2308	38,0	1646	27,1	*38 948*	21 330	54,8	14 923	38,3	10 800	27,7
BF	*5103*	2759	54,1	1987	38,9	1485	29,1	*31 179*	16 683	53,5	11 820	37,9	8767	28,1
Denosumab	*506*	320	63,2*	207	40,9*	131	25,9*	*3881*	2772	71,4*	1916	49,4*	1418	36,5*
SERM	*165*	62	37,6*	37	22,4*	30	18,2	*2676*	1219	45,6*	814	30,4*	615	23,0
TPD	*298*	152	51,0	77	25,8			*1212*	656	54,1	373	30,8		

DM2: diabetes mellitus *tipo 2; BF: bisfosfonato oral; MSRE: moduladores selectivos receptores estrogénicos; TPD: teriparatida.* *p *valor < 0,05 (sujetos con DM2* vs. *sujetos sin diabetes).*

DISCUSIÓN

De forma global, la persistencia a los fármacos para osteoporosis no es óptima, siendo inferior al 50 % al año, al 32 % a los 2 años y al 22 % a los 3 años. Estos porcentajes son similares entre pacientes con DM2 y sin diabetes. Estos datos son similares a los observados en otro estudio realizado con datos de SIDIAP en el año 2012, con una persistencia al año del 47 % y a los 2 años del 26 % (19) y a otros estudios internacionales (28,29). En un estudio realizado en el Reino Unido, analizando los datos de la base de datos CPRD, la persistencia global al año era del 43,6 % y a los 2 años del 36,4 % (29), con un porcentaje de persistencia similar a la observada en nuestra cohorte a los 2 años para los bisfosfonatos orales, pero superior para denosumab (64 % a los 2 años). En otros estudios en mujeres postmenopáusicas, la persistencia a denosumab a los 2 años fue del 62 % en población sueca (30), del 50 % para población americana y del 75 % para población canadiense (31). Estas diferencias, en parte, pueden ser debidas a las diferencias que existen en el reembolso entre los diferentes países, así como las diferencias de precio entre los diferentes principios activos en función del país y el acceso al mismo en función de políticas presupuestarias locales (32).

La persistencia a los tratamientos antiosteoporóticos sigue siendo un reto clínico, especialmente en pacientes con comorbilidades. En un estudio con datos de SIDIAP, se observó que los pacientes con DM2 presentaban mayor comorbilidad asociada, lo que podría influir negativamente en la persistencia al tratamiento. Sin embargo, también se plantea que los pacientes con fracturas previas podrían tener una mejor percepción de la enfermedad, lo que favorecería la adherencia (17,33). En nuestra cohorte una cuarta parte de los sujetos con DM2 presentaban un antecedente de fractura previa mientras que en sujetos sin diabetes era de poco más del 14 %. Además, los pacientes con DM2 la prevalencia de caídas previas era casi el doble de la de los pacientes sin diabetes. Ambas situaciones podrían justificar esta mayor percepción de enfermedad, ayudando a mejorar la persistencia al tratamiento.

Nuestros resultados, al no encontrar diferencias en la persistencia a los FPO considerados de forma conjunta entre pacientes con DM2 y sin diabetes, sugieren que otros factores como el soporte del sistema de salud, la educación del paciente y la colaboración interdisciplinaria, recogidos en una revisión sistemática previa sobre cómo mejorar la persistencia (20), podrían explicar esta ausencia de diferencia observada en nuestra cohorte. Además, en un estudio previo se observó que existe por parte de los profesionales sanitarios una sobrestimación de la adherencia real de sus pacientes a los fármacos para la osteoporosis (34). En un documento de consenso de la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) y la International Osteoporosis Foundation (IOF) se recomienda, para mejorar estas cifras, comprender el problema, medir la adherencia e identificar la causa de la falta de adherencia y solucionarla (21).

Al considerar los fármacos de forma individual sí que se observó una menor persistencia a denosumab en todos los períodos en sujetos con DM2 en comparación a la persistencia al mismo fármaco en sujetos sin diabetes.

En general, la mayoría de los estudios en nuestro entorno sobre persistencia al tratamiento para osteoporosis la analizan a corto plazo, siendo pocos los estudios con periodos de seguimiento superiores a 2 años (19,35,36). En este estudio se analizó la persistencia a los 3 años (no considerando teriparatida por su limitación temporal de tratamiento) y de forma global fue del 21,8 %. En otro trabajo que ha analizado la persistencia a los 36 meses se observó que la persistencia a denosumab a los 3 años fue del 38 % mientras que a bisfosfonato oral del 17 % (37).

Habitualmente, la mayoría de los trabajos que analizan la persistencia a los diferentes fármacos para la osteoporosis son en mujeres postmenopáusicas, existiendo poca evidencia sobre el comportamiento de la persistencia en función del género. En nuestro estudio hemos analizado de forma exploratoria si existen diferencias en la persistencia en función del género y hemos observado, en todas las situaciones y períodos analizados, que las tasas de persistencia siempre son mayores y estadísticamente significativas en las mujeres, en comparación con el hombre. Una posible explicación podría ser por una falta de concienciación y conocimiento de la enfermedad y de sus consecuencias por parte de los hombres, lo cual influye de forma negativa en la adherencia y persistencia al tratamiento.

Al considerar los diferentes tratamientos, el fármaco con una mejor persistencia fue denosumab, tanto de forma global, como en sujetos con DM2 y sin diabetes, con unas mayores tasas de persistencia respecto al resto de FPO en todos los años del seguimiento. Este dato ya está presente en otros previos. En estos estudios se observó una mejor persistencia terapéutica, tanto a corto como a largo plazo, para las terapias inyectables, con respecto a las orales (19,28,38). Además, observaron que las pautas más espaciadas, como es el caso de denosumab, adquirieron mejor tasa de adherencia que aquellas de administración diaria como la teriparatida (28), igual que sucede en este estudio. Esto no ocurre en los pacientes tratados con bisfosfonatos orales, donde la persistencia es más baja en pacientes tratados con ibandronato mensual (próxima al 40 % al año) que con alendronato semanal o diario (por encima del 47 %) (19,39). Una posible explicación sería que las dosificaciones más frecuentes en pautas orales favorecen una rutina regular que disminuye el riesgo de olvidos de dosis (39). Una revisión de la literatura sobre terapias antiosteoporóticas concluye que los tratamientos parenterales como denosumab tienen mejor adherencia, especialmente en pacientes con comorbilidades, debido a su pauta más sencilla y menor carga gastrointestinal en comparación con bisfosfonatos orales (40).

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

El presente estudio es fundamentalmente descriptivo y, por tanto, no permite establecer relaciones causales ni evaluar los efectos directos de los fármacos. Su objetivo fue observar y describir las asociaciones entre el uso de distintos tratamientos y los resultados analizados. En este contexto, es probable la presencia de sesgo por indicación —por ejemplo, una mayor gravedad de la enfermedad entre los usuarios de denosumab o teriparatida en comparación con los usuarios de alendronato—, pese a los esfuerzos por ajustar las diferencias basales potenciales.

La ausencia de información sobre marcadores clave de gravedad, como la densidad mineral ósea, y el hecho de que fármacos con pautas menos convenientes (como las inyecciones diarias de teriparatida) presentaran en algunos análisis una persistencia superior al alendronato oral semanal, sugieren que podría existir un sesgo residual que contribuya a explicar los resultados observados.

Existen además otras limitaciones relevantes. En primer lugar, las fechas de tratamiento se basaron en la dispensación farmacéutica, que no siempre coincide con la administración real. No obstante, es esperable que este posible error de clasificación sea aleatorio, lo que tendería a desplazar las estimaciones de persistencia comparativa hacia el nulo. Para minimizar este hecho se utilizaron *gap* a los 3 y 6 meses. En segundo lugar, no fue posible distinguir si la interrupción o el cambio de tratamiento se debió a una decisión del médico o del paciente, ya que ambas situaciones se registran de igual forma en la base de datos utilizada.

Asimismo, al tratarse de datos procedentes de atención primaria, no fue posible evaluar la persistencia con ácido zoledrónico, por lo que no pueden establecerse comparaciones con este fármaco. En este estudio se consideraron también todos los bisfosfonatos orales de forma conjunta, sin poder analizar las diferencias entre las diferentes presentaciones orales en función de su posología (diaria, semanal o mensual). En un trabajo previo de persistencia realizada con la base de datos SIDIAP, con datos de pacientes entre los años 2007 y 2011, el porcentaje de persistencia entre las diferentes presentaciones de bisfosfonatos orales fue parecida, oscilando entre el 31 y el 39 % para las presentaciones semanales, y entre 35 y el 40 % para las presentaciones mensuales, observándose una mejor persistencia para risedronato mensual (40 %), seguido de alendronato semanal (39,9 %). Donde sí que se vieron diferencias importantes fue para las presentaciones diarias (7,7 %-14,1 %) (35). Esto hace pensar, que más allá de la posología, otros aspectos deben de influir en las tasas peores de persistencia de los bisfosfonatos orales en comparación a otros fármacos (como la vía de administración, los posibles efectos adversos o las recomendaciones en la toma de estos).

Por último, cabe destacar que los datos analizados comprenden al período comprendido entre 2012 y 2018, lo cual no puede ser un reflejo de la situación actual en cuanto a la persistencia real, si bien es cierto que al comparar de forma global la persistencia con otros estudios realizados en la misma población en períodos anteriores (2007-2011 y 2012) (19,35), los datos son bastante parecidos, lo cual sugiere que se trata de un problema crónico. A pesar de ello, sería interesante poder analizar que ha sucedido con la persistencia una vez pasada la pandemia del coronavirus, por el impacto que tuvo esta situación sobre el manejo y control de todas las enfermedades crónicas.

Por el contrario, este estudio tiene importantes fortalezas como son el elevado número de individuos, lo que permite detectar diferencias estadísticamente significativas aún en el caso de que sea muy limitadas. Además, a diferencia de otros trabajos, la persistencia se ha evaluado hasta periodos de 36 meses, exceptuando en el caso de teriparatida.

En conclusión, la persistencia a los diferentes FPO es baja, tanto en sujetos con DM2 como en sujetos sin diabetes, con mejores tasas de persistencia para los tratamientos parenterales en comparación con las formulaciones orales. En todos los períodos analizados, la persistencia siempre es superior en las mujeres, en comparación con los hombres. No se observaron diferencias significativas en la persistencia de forma global entre sujetos con DM2 y sin diabetes. A mayor tiempo de seguimiento, la persistencia a los diferentes FPO va disminuyendo. Es necesario establecer pautas que ayuden a identificar la falta de persistencia, los factores asociados y a mejorarla. Una de las propuestas actuales que se hacen, con la intención de mejorar la persistencia, es mejorar los conocimientos sobre la enfermedad y fomentar una toma de decisiones compartida, implicando a la persona en la prescripción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, Blair SN, Boden SD, Dickersin K, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-95. DOI: 10.1001/JAMA.285.6.785
2. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos 2021;16:82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 2022;183. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93. DOI: 10.1007/s00125-011-2336-9
5. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Eur J Epidemiol 2012;27:319-32. DOI: 10.1007/S10654-012-9674-X
6. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. Osteoporos Int 2007;18:427-44. DOI: 10.1007/S00198-006-0253-4
7. Jia P, Bao L, Chen H, Yuan J, Liu W, Feng F, et al. Risk of low-energy fracture in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of observational studies. Osteoporos Int 2017;28:3113-21. DOI: 10.1007/S00198-017-4183-0
8. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. BMJ Open 2019;9(1):e024067. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2018-024067
9. Vilaca T, Schini M, Harnan S, Sutton A, Poku E, Allen IE, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. Bone 2020;137:115457. DOI: 10.1016/J.BONE.2020.115457
10. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27:219-28. DOI: 10.1007/S00198-015-3279-7
11. Martinez-Laguna D, Tebe C, Javaid MK, Nogues X, Arden NK, Cooper C, et al. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. Osteoporos Int 2015;26:827-33. DOI: 10.1007/s00198-014-2986-9
12. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmo L, D'Erasmo E. Bone damage in type 2 diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:1151-7. DOI: 10.1016/J.NUMECD.2014.06.013
13. Naderpour S, Gillies C, O'Riordan P, Fahimfar N, Karimi Z, Khoramdad M, et al. Association between type 2 diabetes and site-specific fracture risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies including over 13 million participants. Diabet Med 2026;43:e70276. DOI: 10.1111/dme.70276
14. Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, Maietti E, Ulivieri FM, Caudarella R, et al. Comparison of trabecular bone score and hip structural analysis with FRAX® in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. Aging Clin Exp Res 2017;29:951-7. DOI: 10.1007/S40520-016-0634-2
15. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:602-9. DOI: 10.1210/JC.2012-3118
16. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, Akesson K, Chandran M, Eastell R, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporos Int 2018;29:2585-96. DOI: 10.1007/S00198-018-4650-2
17. Martínez-Laguna D, Reyes C, Carbonell-Abella C, Grande EL, Madorell BS, Mauricio D, et al. Use of drugs for osteoporosis treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Population-based cohort study. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral 2017;9:107-12. DOI: 10.4321/S1889-836X2017000400002
18. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. (Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies). Aten Primaria 2009;41:342-8. DOI: 10.1016/J.APRIM.2008.09.031
19. Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, Ali MS, Soria-Castro A, Carbonell C, et al. One and two-year persistence with different

anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. Osteoporos Int 2017;28:2997-3004. DOI: 10.1007/s00198-017-4144-7
20. Cornelissen D, de Kunder S, Si L, Reginster JY, Evers S, Boonen A, et al. Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review. Osteoporosis International 2020;31:1645-69. DOI: 10.1007/s00198-020-05378-0
21. Hiligsmann M, Cornelissen D, Vrijens B, Abrahamsen B, Al-Daghri N, Biver E, et al. Determinants, consequences and potential solutions to poor adherence to anti-osteoporosis treatment: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeleta…. Osteoporos Int 2019;30:2155-65. DOI: 10.1007/s00198-019-05104-5
22. Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mata-Cases M, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J. Prevalence and control of type 2 diabetes mellitus among primary care physicians in Spain. PRISMA Study. Endocrinol Diabetes Nutr 2017;64:265-71. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.03.003
23. Del Mar García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). Inform Prim Care 2011;19:135-45. DOI: 10.14236/JHI.V19I3.806
24. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). Diabetes Care 2012;35:774-9. DOI: 10.2337/DC11-1679
25. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. BMJ Open 2016;66(10):e012463. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2016-012463
26. Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mata-Cases M, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J. Prevalence and control of type 2 diabetes mellitus among primary care physicians in Spain. PRISMA Study. Endocrinol Diabetes Nutr 2017;64:265-71. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.03.003
27. Vlacho B, Simarro FL, Mata-Cases M, Miravet S, Escribano-Serrano J, Asensio D, et al. Adherence to antidiabetic treatment among patients managed in primary care centres in Spain: the INTENSE study. Prim Care Diabetes 2022;16:760-7. DOI: 10.1016/J.PCD.2022.10.004
28. Cheng L, Durden E, Limone B, Radbill L, Juneau PL, Spangler L, et al. Persistance and Compliance with Osteroporosis Therapies Among Women in a Commercially Insured Population in the United States. J Manag Care Spec Pharm 2015;21:824-33. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.9.824
29. Morley J, Moayyeri A, Ali L, Taylor A, Feudjo-Tepie M, Hamilton L, et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. Osteoporosis International 2020;31:533-45. DOI: 10.1007/s00198-019-05228-8
30. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. Osteoporosis International 2015;26:2401-11. DOI: 10.1007/s00198-015-3253-4
31. Silverman SL, Siris E, Belazi D, Recknor C, Papaioannou A, Brown JP, et al. Persistence at 24 months with denosumab among postmenopausal women with osteoporosis: results of a prospective cohort study. Arch Osteoporos 2018;13)1):85. DOI: 10.1007/s11657-018-0491-z
32. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos 2021;16(1):82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9
33. Jacob L, Dreher M, Kostev K, Hadji P. Increased treatment persistence and its determinants in women with osteoporosis with prior fracture compared to those without fracture. Osteoporos Int 2016;27:963-9. DOI: 10.1007/S00198-015-3378-5
34. Curtis JR, Cai Q, Wade SW, Stolshek BS, Adams JL, Balasubramanian A, et al. Osteoporosis medication adherence: physician perceptions vs. patients' utilization. Bone 2013;55:1-6. DOI: 10.1016/j.bone.2013.03.003
35. Carbonell-Abella C, Pages-Castella A, Javaid MK, Nogues X, Farmer AJ, Cooper C, et al. Early (1-year) Discontinuation of Different Anti-osteoporosis Medications Compared: A Population-Based Cohort Study. Calcif Tissue Int 2015;97:535-41. DOI: 10.1007/s00223-015-0040-3
36. Carbonell Abella C, Guañabens Gay N, Regadera Anechina L, Marín Rives JA, Taverna Llauradó E, Ayechu Redín MP. (Analysis of therapeutic compliance in women with osteoporosis). Reumatol Clin 2014;7:299-304. DOI: 10.1016/j.reuma.2010.12.003
37. Singer AJ, Liu J, Yan H, Stad RK, Gandra SR, Yehoshua A. Treatment patterns and long-term persistence with osteoporosis therapies in women with Medicare fee-for-service (FFS) coverage. Osteoporos Int 2021;32:2473-84. DOI: 10.1007/s00198-021-05951-1
38. Koller G, Goetz V, Vandermeer B, Homik J, McAlister FA, Kendler D, et al. Persistence and adherence to parenteral osteoporosis therapies: a systematic review. Osteoporosis International 2020;31:2093-102. DOI: 10.1007/s00198-020-05507-9
39. Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. Arch Osteoporos 2017;12:22. DOI: 10.1007/s11657-017-0316-5
40. Terapias antiosteoporóticas y adherencia: revisión de la literatura n.d. Disponible en: https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/terapias-antiosteoporoticas-y-adherencia-revision-de-la-literatura/ (accessed October 4, 2025).

ARÁN

ROMM
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Revisión

Efficacy of teriparatide combination therapies on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis

Heri Nugroho[1], Steven Alvianto[2], Olivia Wangidjaja[2], Imelda Beatric[2]

[1]Division of Diabetes, Endocrine, and Metabolism. Department of Internal Medicine. Faculty of Medicine. Diponegoro University. Semarang, Indonesia. [2]School of Medicine and Health Sciences. Atma Jaya Catholic University of Indonesia. Jakarta, Indonesia

Abstract

Introduction: teriparatide (TPTD) is an effective anabolic agent for osteoporosis; however, its comparative efficacy when combined with antiresorptive drugs or other interventions remains uncertain. This network meta-analysis (NMA) aimed to compare the effects of various TPTD combination therapies and monotherapies on bone mineral density (BMD) in patients with postmenopausal osteoporosis.

Methods: Bayesian random-effects models were used. Primary endpoints were mean differences (MDs) in percentage change in BMD at the lumbar spine, femoral neck, and total hip. We estimated MDs with 95 %CrIs and ranked treatments using SUCRA probabilities.

Results: a total of 10 studies were included in this analysis. No combination therapy demonstrated statistically significant improvements in mean BMD across skeletal sites. At the lumbar spine, denosumab (DEN) + TPTD showed the largest estimated effect (MD, 3.12; 95 %CrI, -1.65 to 7.83). For the total hip, zoledronic acid (ZOL) + TPTD yielded the highest estimated mean change (MD, 6.75; 95 %CrI, -1.65 to 15.10). At the femoral neck, DEN + TPTD had the greatest estimated effect (MD, 3.71; 95 %CrI, -3.08 to 10.5). SUCRA rankings indicated DEN + TPTD as the most effective treatment for the lumbar spine (79.32) and femoral neck (76.45), whereas ZOL + TPTD ranked highest for the total hip (83.77).

Conclusions: this NMA indicates that TPTD combination therapies may offer potential benefits in improving BMD, with DEN + TPTD and ZOL + TPTD ranking highest across different skeletal sites. However, the absence of statistically significant differences underscores the need for further studies.

Keywords:
Combination therapy.
Osteoporosis.
Teriparatide.
Postmenopausal osteoporosis.

Received: 01/20/2026 • Accepted: 03/22/2026

Authors' contribution: H. N.: conceptualization, methodology, software, investigation, validation, formal analysis, funding acquisition, visualization, project administration, resources, supervision, writing—original draft, writing—review and editing. S. A.: conceptualization, methodology, software, investigation, validation, formal analysis, funding acquisition, visualization, project administration, resources, supervision, writing—original draft, writing—review and editing. O. W.: conceptualization, methodology, investigation, writing—original draft, writing—review and editing. I. B.: conceptualization, methodology, investigation, writing—original draft, writing—review and editing.

Statement of authorship: All authors certified fulfillment of ICMJE authorship criteria.

Data availability statement: Datasets generated and analyzed during the current study are included in the published article.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.

Artificial intelligence: The authors declare that no generative artificial intelligence (AI) or AI-assisted technologies were used in the writing or preparation of this manuscript.

Nugroho H, Alvianto S, Wangidjaja O, Beatric I. Efficacy of teriparatide combination therapies on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(4):156-164

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00115

Correspondence:
Heri Nugroho. Division of Diabetes, Endocrine, and Metabolism. Department of Internal Medicine. Faculty of Medicine. Diponegoro University. Prof. Mr. Sunario Street. Diponegoro University Campus. Central Java, Indonesia. 50275 Semarang, Indonesia
e-mail: khris_heri@yahoo.com

©Copyright 2026 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCTION

Postmenopausal osteoporosis (PMO) is clinically characterized by low bone mineral density (BMD), microarchitectural deterioration, and increased susceptibility to fragility fractures due to estrogen deficiency (1). It remains a major global health burden, as postmenopausal women (PMW) experience a 15.17-fold higher mortality rate, a 5.84-fold greater burden in disability-adjusted life years (DALYs), and a 6.29-fold greater burden in years lived with disability (YLDs) compared with premenopausal populations, underscoring the urgent need for more effective therapeutic strategies (2). Although antiresorptive agents remain widely used as first-line therapies, their predominant suppression of bone resorption may be insufficient to rapidly restore skeletal mass and strength in women at very high fracture risk, prompting greater reliance on bone-forming approaches and optimized treatment sequencing (3). Teriparatide (TPTD), a recombinant human parathyroid hormone (PTH) 1-34, is a prototypical anabolic agent with well-established antifracture efficacy in severe PMO, including significant reductions in vertebral and nonvertebral fractures (4). It was the first anabolic therapy approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for osteoporosis treatment (5).

An ideal antiosteoporosis agent would theoretically both suppress bone resorption and stimulate new bone formation; however, neither currently available antiresorptive therapies nor PTH analogs achieve this dual action. Consequently, combining anabolic and antiresorptive therapies has been proposed as a practical alternative, based on the rationale that stimulating bone formation while simultaneously inhibiting resorption could yield greater gains in bone mass and strength than either approach alone (6,7). However, the 2020 guidelines of the American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology state that, until the effects of combination therapy on fracture risk are better understood, the concomitant use of multiple osteoporosis agents is generally not recommended for osteoporosis treatment (8). Moreover, when anabolic agents are used, current guidelines recommend transitioning to sequential therapy with an antiresorptive agent, such as a bisphosphonate or denosumab, after discontinuation of the anabolic course to preserve gains in BMD and reduce the risk of subsequent fractures (8,9).

Therefore, given the limited available data and the lack of comprehensive head-to-head comparisons among TPTD combination therapies and other interventions, a network meta-analysis (NMA) is warranted to rank therapeutic strategies according to their efficacy on BMD outcomes, while also emphasizing the need for further evidence regarding the clinical effectiveness of TPTD-based combination approaches.

METHODS

This systematic review and NMA were conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 statement. The study protocol was prospectively registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; CRD420251185687) on 10 November 2025.

SEARCH STRATEGY

A comprehensive literature search was conducted across multiple electronic databases, including Cochrane, MEDLINE, and ClinicalTrials.gov. The search was independently performed by HN, SA, and OW using predefined keywords and Medical Subject Headings (MeSH), including "Teriparatide," "Parathyroid Hormone," "Combination Therapy," "Osteoporosis," and "Postmenopausal Osteoporosis" (Supplementary material: https://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/files/526/ADMA1-00115-02.pdf). The search strategy was developed according to the PICOTS-SD framework as follows:

- Population: adults (≥ 18 years) with PMO.
- Intervention: TPTD-based combination therapy.
- Comparator: TPTD monotherapy, other active monotherapies, or alternative TPTD-containing combination regimens.
- Outcomes: mean change in BMD at the lumbar spine, total hip, and femoral neck.
- Time: no restrictions applied.
- Setting: all relevant clinical settings.
- Study design: randomized controlled trials (RCTs).

ELIGIBILITY CRITERIA

Types of studies

Only RCTs were eligible for inclusion. Observational studies, case series, case reports, narrative reviews, systematic reviews, book chapters, editorials, commentaries, as well as in vitro and in silico studies, were excluded.

Outcomes of interest

The primary endpoint of this study was to compare and rank the efficacy of TPTD-based combination therapies relative to TPTD monotherapy and other treatment strategies in improving BMD at the femoral neck, total hip, and lumbar spine.

Study selection

Studies were identified through a structured screening process. After duplicate records were removed using Zotero (version 7.0.15; Corporation for Digital Scholarship, Virginia, USA) on 10 November 2025, HN, SA, and OW independently screened titles and abstracts for relevance. Full-text articles of potentially eligible studies were subsequently assessed according to predefined inclusion criteria. Reference lists of included studies were manually reviewed to identify additional eligible reports. Final study inclusion was determined by reviewer consensus.

Data collection process

Data were extracted using a standardized form by 2 reviewers (HN and SA). Extracted variables included study characteristics, sample size, participant age, intervention details, daily treatment regimens, and follow-up duration.

Summary measures

Changes in BMD were analyzed as continuous outcomes using mean differences (MDs) as the summary effect measure.

Risk of bias assessment

Two reviewers (OW and IB) independently evaluated study quality using the Cochrane Risk of Bias tool, version 2 (RoB 2).10 Disagreements were resolved through consensus.

Synthesis of results and statistical analysis

For studies reporting outcomes only in graphical form, numerical values were extracted using WebPlotDigitizer (version 4.8; Autometris LLC; https://apps.automeris.io/wpd4/). A Bayesian NMA was conducted using the MetaInsight platform (version 6.4.0; NIHR Complex Reviews Support Unit; https://crsu.shinyapps.io/MetaInsight/) accessed on 20 November 2025.11 Results were summarized using forest plots, with between-study heterogeneity addressed through a random-effects model. Inconsistency and sensitivity analyses were also conducted. Treatment rankings were generated using the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA), with higher values indicating greater efficacy. Studies identified as having a high risk of bias, as well as poorly fitting studies based on leverage plots falling outside the threshold line at $c = 3$, were excluded when present. Inconsistency was further assessed using the node-splitting model.

RESULTS

STUDY SELECTION

The study selection process is summarized in figure 1. Following an initial retrieval of 717 records from the database search, screening based on predefined criteria resulted in 35 articles undergoing full-text assessment. Of these, exclusions were made for mismatched interventions ($n = 13$), inappropriate comparators ($n = 8$), and outcomes not aligned with the study objectives ($n = 4$). Consequently, 10 studies fulfilled all inclusion criteria and were incorporated into the NMA for data synthesis.

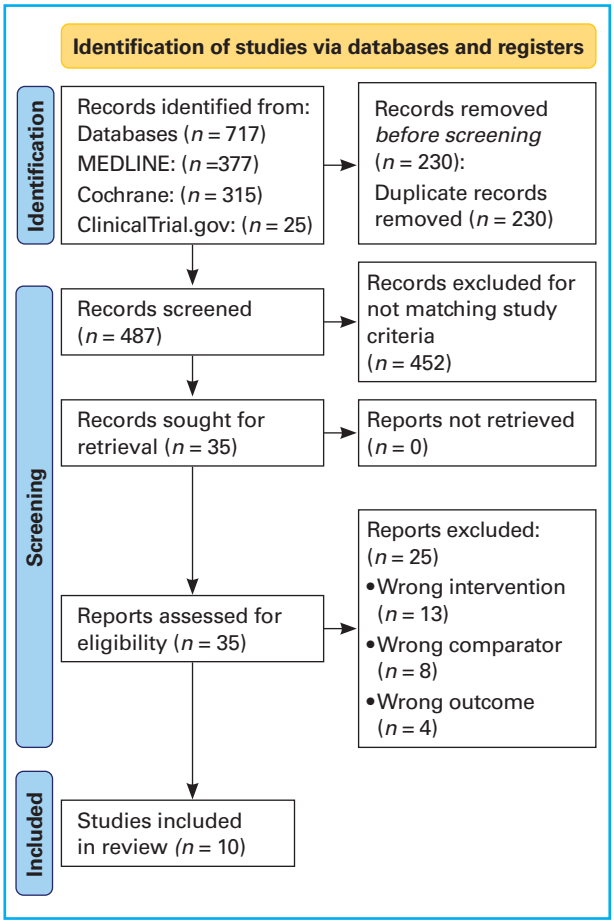


Figure 1. PRISMA flowchart diagram.

CHARACTERISTICS OF THE INCLUDED STUDIES

A total of 1459 participants from 10 RCTs were included. The studies enrolled PMW with osteoporosis from the United States, Europe, China, and multinational cohorts. Sample sizes ranged from 33 to more than 412 participants, with mean ages predominantly in the sixth to seventh decades of life. All trials evaluated TPTD-based combination therapies versus TPTD monotherapy, with some including additional active comparators such as alendronate (ALD), raloxifene (RAL), zoledronic acid (ZOL), denosumab (DEN), or nonpharmacological interventions (pulsed electromagnetic fields [PEMFs] or whole-body vibration [WBV]). TPTD (20-100 µg/day) was most frequently combined with antiresorptive agents, and calcium and vitamin D supplementation was routinely provided. Follow-up periods ranged from 6 to 30 months, most commonly 12 months. Overall, study quality was acceptable, with several trials at low risk of bias and the remainder showing some concerns. Further details are shown in table I.

NETWORK META-ANALYSIS RESULTS

Figure 2 and figure 3 illustrate the network and forest plots for BMD changes at the lumbar spine, total hip, and femoral neck. No intervention showed a statistically significant difference in mean BMD change across these skeletal sites. At the lumbar spine, the largest estimated effect was observed with DEN + TPTD (MD, 3.12; 95 %CrI, -1.65 to 7.83), followed by PEMF + TPTD (MD, 2.48; 95 %CrI, -3.83 to 8.72). For the total hip, ZOL + TPTD demonstrated the highest estimated mean change (MD, 6.75; 95 %CrI, -1.65 to 15.1), with DEN + TPTD ranking second (MD, 4.27; 95 %CrI, -4.32 to 12.7). At the femoral neck, DEN + TPTD showed the greatest estimated effect (MD, 3.71; 95 %CrI, -3.08 to 10.5), followed by ZOL + TPTD (MD, 3.17; 95 %CrI, -3.56 to 9.92). SUCRA-based ranking indicated that DEN + TPTD had the highest probability of being the most effective intervention for lumbar spine BMD (SUCRA, 79.32) and femoral neck BMD (SUCRA, 76.45), whereas ZOL + TPTD ranked highest for total hip BMD (SUCRA, 83.77). Detailed SUCRA rankings are presented in table II and figure 4.

SENSITIVITY AND INCONSISTENCY ANALYSES

No studies were identified as having a high risk of bias or as poorly fitting according to the leverage plots. Inconsistency assessments using node-splitting analyses likewise revealed no significant findings, except at the femoral neck. A significant local inconsistency emerged between RAL + TPTD and ALD + TPTD (p = 0.0043). While direct evidence indicated a significant benefit of RAL + TPTD, indirect evidence pointed in the opposite direction. This discrepancy resulted in a non-significant overall network estimate at the femoral neck. Further details are provided in the supplementary material (https://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/files/526/ADMA1-00115-02.pdf).

PUBLICATION BIAS

Publication bias was evaluated qualitatively using funnel plots and quantitatively using Egger regression tests. In this analysis, lumbar spine, total hip, and femoral neck plots appeared asymmetrical; however, Egger regression tests showed no significant bias, with p = 0.2121, p = 0.9783, and p = 0.4635 for the lumbar spine, total hip, and femoral neck, respectively, as illustrated in the supplementary material (https://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com/files/526/ADMA1-00115-02.pdf). Such discrepancies may reflect small-study effects and heterogeneity, particularly given the limited number of included studies. Because funnel plots are less reliable with small sample sizes, the observed asymmetry is more likely attributable to heterogeneity.

DISCUSSION

The main strength of this study is that it represents the first comprehensive NMA comparing the effectiveness of various TPTD combination therapies, including both pharmacological and nonpharmacological interventions, in patients with PMO. Although the comparative analysis revealed no statistically significant differences in increasing BMD across interventions, this study demonstrated that several TPTD-based combination therapies consistently showed larger estimated mean changes in BMD vs other interventions in PMO.

In particular, the combination of DEN + TPTD demonstrated the greatest estimated effects at the lumbar spine and femoral neck, while ranking second at the total hip. The direction of effect observed in this study is consistent with a meta-analysis by Sun et al. (2022), which reported that combination therapy with TPTD + DEN in PMO was associated with greater BMD gains than monotherapy, including statistically significant mean percentage increases of approximately 2.91 % at the lumbar spine and 3.19 % at the hip (12). The overall beneficial effect may be attributed to DEN's ability to fully inhibit the proresorptive effects of TPTD through suppression of the RANKL pathway, while still allowing TPTD-induced stimulation of bone formation via activation of parathyroid hormone receptors. This combination thereby establishes a dynamic balance between bone formation and resorption (13).

Table I. Study characteristics

No.	Study ID	Participants (n)	Age	Intervention	Basic treatment/day	Follow-up (months)	RoB 2
1	Deal 2005 (24)	I: RAL + TPTD: 69 C: TPTD: 68	I: 66.6 ± 7.5 C: 66.1 ± 7.8	I: RAL 60 mg/day orally + TPTD 20 µg/day IM C: TPTD 20 µg/day IM	Calcium 1000 mg Vitamin D 400-800 IU/day	6	Low
2	Finkelstein 2010 (25)	I: ALD + TPTD: 20 C: TPTD: 20 ALD: 29	I: 62 ± 7 C: 65 ± 7 ALD: 64 ± 6	I: ALD 10 mg/day orally + TPTD 100 µg/day IM C: TPTD 56.5 µg/day IM ALD 10 mg/day orally	Calcium 1000-1200 mg Vitamin D 400 IU	30	Some concerns
3	Cosman 2011 (14)	I: ZOL + TPTD: 137 C: TPTD: 138 ZOL: 137	I: 65 ± 8.8 C: 63.8 ± 9.1 ZOL: 66.1 ± 9.0	I: ZOL 5 mg/year IV infusion + TPTD 20 µg/day IM C: TPTD 20 µg/day IM ZOL 5 mg/year IV infusion	Calcium 1000-1200 mg Vitamin D 400-800 IU	12	Some concerns
4	Muschitz 2013 (26)	I: ALD + TPTD: 41 RAL + TPTD: 37 C: TPTD: 47	I: 71.6 ± 8.5 C: 71.7 ± 9.3	I: ALD 70 mg/week orally + TPTD 20 µg/day IM RAL 60 mg/day orally + TPTD 20 µg/day IM C: TPTD 20 µg/day IM	Calcium 1000 mg Vitamin D 800 IU	18	Some concerns
5	Tsai 2013 (27)	I: DEN + TPTD: 30 C: TPTD: 29 DEN: 33	I: 65.9 C: 65.5 ± 7.9	I: DEN 60 mg/6 months + TPTD 20 µg/day IM C: TPTD 20 µg/day IM	Calcium 1200 mg Vitamin D 400 IU	12	Low
6	Muschitz 2014 (The CONFORS Study) (28)	I: ALD + TPTD: 41 RAL + TPTD: 37 C: TPTD: 47	I: 72.4 ± 9.1 70.5 ± 8.4 C: 72.8 ± 8.9	I: ALD 70 mg/week orally + TPTD 20 µg/day IM RAL 60 mg/day orally + TPTD 20 µg/day IM C: TPTD 20 µg/day IM	Calcium Vitamin D	12	Some concerns
7	Leder 2014 (The DATA Extension Study) (29)	I: DEN + TPTD: 24 C: TPTD: 28 DEN: 31	I: 65.9 ± 9.0 C: 65.5 ± 7.9 DEN: 66.3 ± 8.3	I: DEN 60 mg/6 months + TPTD 20 µg/day IM C: TPTD 20 µg/day IM DEN 60 mg/6 months	Calcium 1200 mg Vitamin D 20 ng/mL	24	Some concerns
8	Xuan 2025 (30)	I: PEMF + TPTD: 15 C: TPTD: 113 PEMFs: 108	I: 65.04 ± 7.10 C:65.23 ± 7.07 PEMFs: 65.37 ± 7.38	I: PEMF for 5 months followed 1 month later by TPTD 20 µg/day IM C: TPTD 20 µg/day IM PEMF monotherapy	Calcium 600 mg Vitamin D 125 IU	18	Some concerns
9	Jepsen 2019 (PaVOS study) (31)	I: WBV + TPTD: 15 C: TPTD: 18	I: 69 ± 5 C: 69 ± 8	I: WBV training protocol consisting of 12 minutes of training with a WB-V:rest ratio of 1:1 minute, including 6 minutes of vibration, 3 days/week with 1 day between sessions + TPTD 20 µg/day IM C: TPTD 20 µg/day IM	Calcium 800 mg Vitamin D 400-800 IU	12	Some concerns
10	Wei 2021 (32)	I: ZOL + TPTD: 48 C: TPTD: 48	I/C:64.31 ± 2.56	I: ZOL 5 mg/day IV + TPTD 20 µg/day IM C: TPTD 20 µg/day IM	Calcium carbonate 600 mg Vitamin D 125 IU	6	Some concerns

ALD: alendronate; DEN: denosumab; PEMFs: pulsed electromagnetic fields; RAL: raloxifene; RID: risedronate; TPTD: teriparatide; WBV: whole-body vibration; ZOL: zoledronic acid.

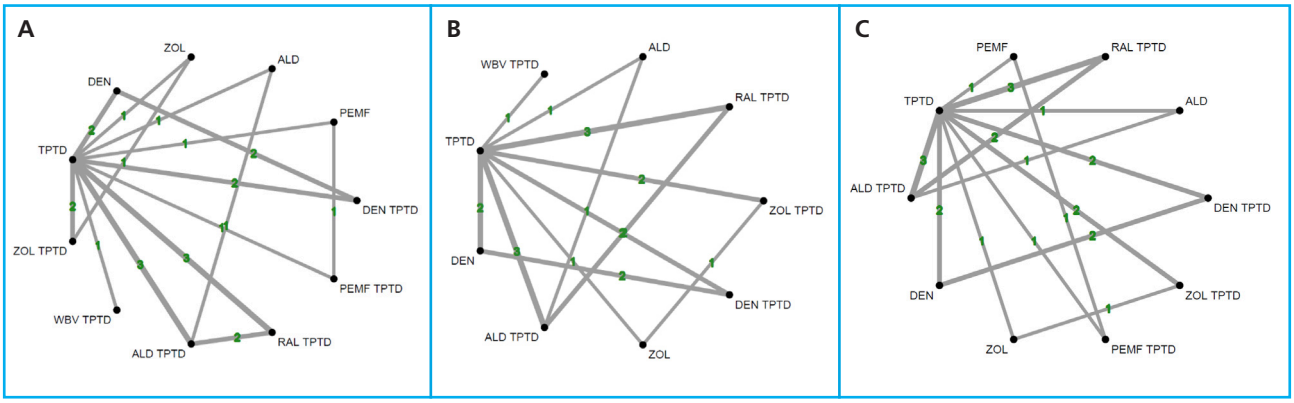


Figure 2. Network plots for BMD at the: (A) lumbar spine; (B) total hip; and (C) femoral neck.

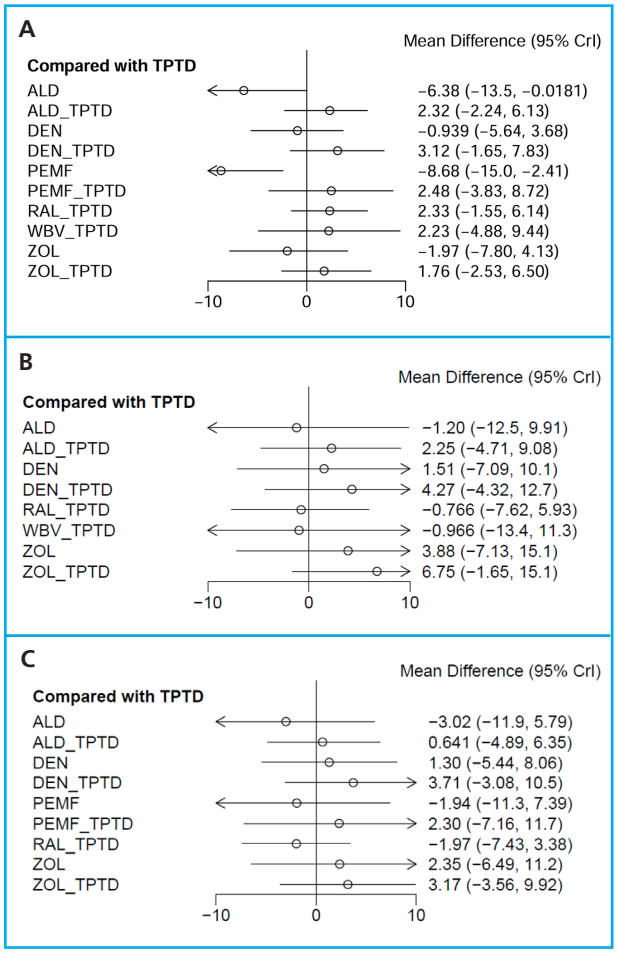


Figure 3. Forest plots of the NMA for: (A) lumbar spine; (B) total hip; and (C) femoral neck.

Table II. SUCRA rankings

Treatment	Lumbar spine	Total hip	Femoral neck
ALD	10.57	30.85	22.27
ALD + TPTD	70.97	56.13	50.89
DEN	35.85	48.08	55.05
DEN + TPTD	79.32	69.70	76.45
PEMF	3.98	N/A	29.41
PEMF + TPTD	71.59	N/A	63.47
RAL + TPTD	71.56	29.83	24.88
TPTD	42.97	34.34	42.46
WBV + TPTD	67.81	33.50	N/A
ZOL	29.75	63.81	63.14
ZOL + TPTD	65.61	83.77	71.97

At the total hip, the combination of ZOL + TPTD produced the greatest estimated improvement in BMD. Whereas TPTD exerts a distinctive adverse effect on cortical bone by increasing cortical porosity, the addition of ZOL appears to mitigate this remodeling process by reinforcing cortical structure, thereby enhancing hip BMD. Nevertheless, in the clinical trial setting, the absence of sustained BMD gains during the final 6 months may reflect renewed cortical remodeling and increasing cortical porosity as the antiresorptive effect of ZOL diminishes (14).

Furthermore, combining TPTD with nonpharmacological therapies (PEMF/WBV) was also associated with improvements in lumbar spine and femoral neck BMD, with outcomes comparable to those achieved with TPTD combined with antiresorptive agents. However, no improvement was observed in total hip BMD. WBV delivered through a vibration platform transmits mechanical signals across the skeletal muscle system via centrifugal conduction from the lower limbs. This stimulation triggers widespread neuromuscular activation and contributes to the regulation of bone metabolism. Its benefits appear even greater when paired with pharmacological treatments such as TPTD, in which synergistic effects have been reported (15). A meta-analysis also found that the use of PEMF to-

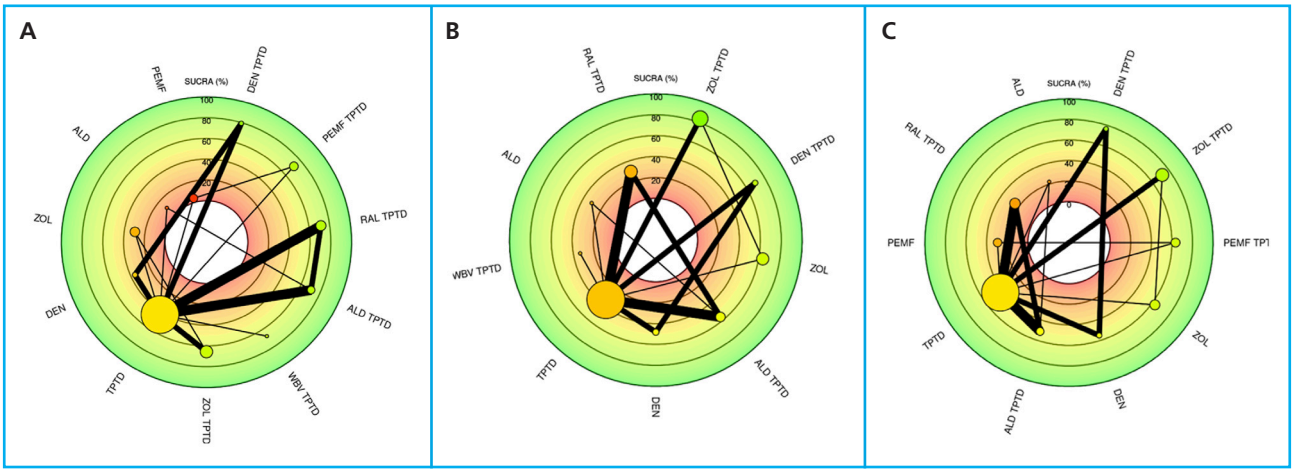


Figure 4. SUCRA plots of the NMA for: (A) lumbar spine; (B) total hip; and (C) femoral neck.

gether with standard medications resulted in significant increases in lumbar spine and femoral BMD (16). PEMFs enhance osteoblast activity, inhibit osteoclast formation, and modulate bone marrow stromal cells and osteocytes, thereby preserving bone mass and strength (17).

Emerging evidence from previous meta-analyses suggests potential benefits of combination therapy. A meta-analysis by Lou et al. (2019) demonstrated that combination regimens were superior to monotherapy, whereas more recent data from Jin et al. (2025) indicated that the DEN + TPTD combination may be clinically preferable for BMD enhancement (6,13). Consistent with these findings, our NMA identified a trend favoring combination therapy for BMD improvement, with the highest rank probabilities observed for DEN + TPTD and ZOL + TPTD.

A key limitation of this study is that, although several TPTD-based combination strategies achieved high SUCRA rankings, the corresponding credible intervals were wide and consistently crossed the null effect. This finding reflects substantial uncertainty in the estimated treatment effects and indicates that these rankings should be interpreted cautiously. The observed imprecision is likely attributable to small sample sizes, the limited number of included studies, heterogeneity in interventions and follow-up durations, and reliance on indirect comparisons inherent to the NMA framework. A local inconsistency at the femoral neck was also identified, further indicating that the rankings should be interpreted with caution. Consequently, although relative treatment rankings provide insight into potential comparative performance, the absence of statistically significant differences highlights the need for larger, adequately powered RCTs to more precisely define the effects of combination therapies on site-specific BMD outcomes.

This study focused exclusively on TPTD-based combination strategies and did not address other anabolic agents, such as abaloparatide (ABL) or romosozumab (ROMO). Evidence regarding ROMO in combination therapy for PMO remains limited. Meta-analyses have suggested that ROMO demonstrates superior efficacy compared with TPTD (18). This monoclonal antibody targets sclerostin and acts through a dual mechanism, promoting bone formation while simultaneously reducing bone resorption (19). Observational data indicate that the addition of ROMO to ongoing DEN therapy produced significant gains in lumbar spine BMD (20). Preliminary analyses further suggest that ROMO combined with DEN resulted in greater improvements in BMD and required fewer injections compared with DEN plus TPTD (21). Meta-analyses evaluating ABL have demonstrated beneficial effects on BMD and a lower risk of adverse events compared with TPTD (22). However, clinical trials investigating ABL in combination therapy remain limited and are still ongoing, including NCT04467983 (23). Future studies comprehensively comparing combination therapies for PMO are warranted to better define optimal treatment strategies. In addition, comparisons between sequential TPTD therapy and combination therapy have not yet been adequately evaluated, highlighting the need for future direct head-to-head trials.

CONCLUSIONS

This NMA highlights a favorable trend for TPTD combination therapies in improving BMD, with DEN + TPTD and ZOL + TPTD emerging as leading candidates in relative treatment rankings. However, the absence of statistically significant differences underscores the need for larger, adequately powered clinical trials.

REFERENCES

1. Charde SH, Joshi A, Raut J, Charde SH, Joshi A, Raut J. A Comprehensive Review on Postmenopausal Osteoporosis in Women. Cureus 2023 Nov 9;15(11):e48582. DOI: 10.7759/cureus.48582
2. Liang H, Chen S, Shi M, Xu J, Zhao C, Yang B, et al. Global epidemiology and burden of osteoporosis among postmenopausal women: insights from the Global Burden of Disease Study 2021. NPJ Aging 2025 Sep 1;11(1):78. DOI: 10.1038/s41514-025-00269-2
3. Clinical Review. In: Romosozumab (Evenity): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Osteoporosis [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 [cited 2026 Jan 13]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595381/
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2001 May 10;344(19):1434-41. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904
5. Chen YJ, Jia LH, Han TH, Zhao ZH, Yang J, Xiao JP, et al. Osteoporosis treatment: current drugs and future developments. Front Pharmacol 2024 Aug 12;15:1456796. DOI: 10.3389/fphar.2024.1456796
6. Lou S, Lv H, Yin P, Li Z, Tang P, Wang Y. Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int 2019 Jan;30(1):59-70. DOI: 10.1007/s00198-018-4790-4
7. McClung MR. Using Osteoporosis Therapies in Combination. Curr Osteoporos Rep 2017 Aug;15(4):343-52. DOI: 10.1007/s11914-017-0376-x
8. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract 2020;26(Suppl 1):1-46. DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL
9. Veronese N, Briot K, Guañabens N, Albergaria BH, Alokail M, Al-Daghri N, et al. Recommendations for the optimal use of bone forming agents in osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2024;36(1):167. DOI: 10.1007/s40520-024-02826-3
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
11. Owen RK, Bradbury N, Xin Y, Cooper N, Sutton A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. Res Synth Methods 2019;10(4):569-81. DOI: 10.1002/jrsm.1373
12. Sun Y, Li Y, Li J, Xie X, Gu F, Sui Z, et al. Efficacy of the Combination of Teriparatide and Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis. Front Pharmacol 2022 May 24;13:888208. DOI: 10.3389/fphar.2022.888208
13. Jin H, Huang C, Zhang Y, Dong Y, Xiong Q, Wang D, et al. Comparative efficacy of teriparatide and bisphosphonates or denosumab vs. teriparatide monotherapy in osteoporosis: a meta-analysis. Front Pharmacol 2025 May 21;16:1605279. DOI: 10.3389/fphar.2025.1605279
14. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2011 Mar;26(3):503-11. DOI: 10.1002/jbmr.238
15. Lu X, Duan H. Advances in vibration therapy for the treatment of osteoporosis. Front Endocrinol 2025 Aug 18;16:1611677. DOI: 10.3389/fendo.2025.1611677
16. Lang S, Ma J, Gong S, Wang Y, Dong B, Ma X. Pulse Electromagnetic Field for Treating Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Bioelectromagnetics 2022 Sep;43(6):381-93. DOI: 10.1002/bem.22419
17. Wang T, Yang L, Jiang J, Liu Y, Fan Z, Zhong C, et al. Pulsed electromagnetic fields: promising treatment for osteoporosis. Osteoporos Int 2019 Feb 1;30(2):267-76. DOI: 10.1007/s00198-018-04822-6
18. Tian A, Jia H, Zhu S, Lu B, Li Y, Ma J, et al. Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence. Orthop Surg 2021 Oct;13(7):1941-50. DOI: 10.1111/os.13136
19. Mäkinen VN, Sølling AS, McClung M, Langdahl BL. Romosozumab for the treatment of osteoporosis – a systematic review. J Endocrinol Invest 2025 Mar 1;48(3):547-72. DOI: 10.1007/s40618-024-02469-1
20. Adami G, Pedrollo E, Rossini M, Fassio A, Braga V, Paseto E, et al. Romosozumab added to ongoing denosumab in postmenopausal osteoporosis, a prospective observational study. JBMR Plus 2024 Feb 7;8(4):ziae016. DOI: 10.1093/jbmrpl/ziae016
21. Chiang MH, Fan TS, Lee CC, Tseng TH, Yen HK, Hung CC, et al. Preliminary analysis of combined romosozumab and denosumab versus teriparatide and denosumab on bone mineral density. Osteoporos Sarcopenia. 2025 Dec;11(4):137-44. DOI: 10.1016/j.afos.2025.11.002
22. Hong P, Liu R, Rai S, Liu J, Zhou Y, Zheng Y, et al. Is abaloparatide more efficacious on increasing bone mineral density than teriparatide for women with postmenopausal osteoporosis? An updated meta-analysis. J Orthop Surg Res 2023 Feb 17;18:116. DOI: 10.1186/s13018-023-03595-x
23. Lane J. Abaloparatide Added to Ongoing Denosumab vs Continued Denosumab Alone [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 Apr [cited 2026 Mar 2]. Report No.: NCT04467983. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04467983
24. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. J Bone Miner Res 2005 Nov;20(11):1905-11. DOI: 10.1359/JBMR.050714
25. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010 Apr;95(4):1838-45. DOI: 10.1210/jc.2009-1703
26. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, Lung S, Resch H. Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. J Bone Miner Res 2013 Jan;28(1):196-205. DOI: 10.1002/jbmr.1716

27. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet 2013 Jul 6;382(9886):50-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9
28. Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, Pavo I, Haschka J, Schima W, et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density-the CONFORS Study. J Bone Miner Res 2014 Aug;29(8):1777-85. DOI: 10.1002/jbmr.2216
29. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SAM, Zhu Y, Foley K, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2014 May;99(5):1694-700. DOI: 10.1210/jc.2013-4440
30. Xuan M, Wang B, Bi W, Li Y, Song L, Xie Z, et al. (V) Treatment of postmenopausal osteoporosis with recombinant human parathyroid hormone and electromagnetic field. Aging Clin Exp Res 2025 Feb 22;37(1):44. DOI: 10.1007/s40520-025-02932-w
31. Jepsen DB, Ryg J, Hansen S, Jørgensen NR, Gram J, Masud T. The combined effect of Parathyroid hormone (1-34) and whole-body Vibration exercise in the treatment of postmenopausal OSteoporosis (PaVOS study): a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2019 Sep;30(9):1827-36. DOI: 10.1007/s00198-019-05029-z
32. Wei K, Qu Y, Gao Y, Ma Y. Comparison of Efficacy of Teriparatide (Parathyroid Hormone 1-34) Alone and in Combination with Zoledronic Acid for Osteoporosis in Postmenopausal Women. J Coll Physicians Surg Pak 2021 Feb;31(2):240-2. DOI: 10.29271/jcpsp.2021.02.240

ARÁN

ROMM
Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

Revisión

Mechanisms of action and implications of vitamin D in cardiovascular disease and diabetes — A mini-review

Sergio Rosini[1], Gianantonio Saviola[2], Stefano Rosini[3], Francesco Molfetta[4], Luigi Molfetta[5]

[1]Biomaterial Research Center. Livorno, Italy. [2]Rhematology Unit. Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS. Institute of Castel Goffredo. Mantua, Italy. [3]Smile-Restyle. Livorno, Italy. [4]University of Genoa. DINOGMI Department. School of Medical and Pharmaceutical Sciences. Research Center of Osteoporosis and Osteoarticular Pathologies. Genoa, Italy. [5]University of Genoa. DISC Department. School of Medical and Pharmaceutical Sciences. Research Center of Osteoporosis and Osteoarticular Pathologies. Genoa, Italy

Abstract

Vitamin D (Vit D), traditionally recognised for its role in calcium–phosphate homeostasis and bone metabolism, is now known to exert pleiotropic hormonal effects mediated by the widespread expression of the vitamin D receptor (VDR). Growing evidence suggests that Vit D contributes to the regulation of cardiovascular function, glucose metabolism, insulin sensitivity, and inflammatory pathways. This review summarises the principal molecular and cellular mechanisms through which Vit D may influence cardiovascular disease, diabetes, and metabolic syndrome, drawing on experimental, epidemiological, and clinical evidence. A narrative synthesis of mechanistic findings from basic research was combined with evidence from observational cohorts and randomised controlled trials assessing vitamin D status or supplementation. Vit D influences cardiovascular function through several mechanisms, including enhanced endothelial nitric oxide production, reduced oxidative stress, inhibition of endothelial adhesion molecules, modulation of immune responses, suppression of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), and regulation of vascular calcification. In glucose and lipid metabolism, Vit D exerts direct effects on insulin secretion by pancreatic β-cells, improves peripheral insulin sensitivity through GLUT4 translocation and mitochondrial biogenesis, modulates adipokines such as adiponectin, and attenuates chronic low-grade inflammation by inhibiting NF-κB signalling and promoting regulatory immune phenotypes. Vit D also contributes to RAAS regulation and the epigenetic control of genes involved in energy homeostasis. Maintaining adequate Vit D status may contribute to integrated prevention strategies for cardiovascular.

Keywords:
Vitamin D.
Cardiovascular disease. Diabetes.
Metabolic syndrome.

Received: 02/01/2026 • Accepted: 08/10/2026

Authors´ contribution: The authors confirm their contributions to this paper as follows: analysis and interpretation of results and study conception and design were contributed by all authors. Data collection was performed by R. S. Manuscript drafting was performed by S. G. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Funding: This work was funded by the Ricerca Corrente scheme of the Ministry of Health, Italy.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Artificial intelligence: The authors declare not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Rosini S, Saviola G, Rosini S, Molfetta F, Molfetta L. Mechanisms of action and implications of vitamin D in cardiovascular disease and diabetes — A mini-review. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(4):165-172

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00119

Correspondence:
Gianantonio Saviola. Rhematology Unit.
Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS.
Institute of Castel Goffredo (Italy).
Via Ospedale 36. 46042
Castel Goffredo, Mantua. Italy
e-mail: gianantonio.saviola@icsmaugeri.it

©Copyright 2026 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCTION

Vitamin D (Vit D), or more precisely its precursor ergosterol, is thought to have been among the earliest biologically relevant molecules produced in primordial phytoplankton following exposure to sunlight. Over time, various higher animal species began to use Vit D to regulate essential physiological functions. However, it was not until approximately 1822 that the hypothesis emerged that sunlight might influence rickets, a bone disease characterised by skeletal deformities in children (1). In the early 20th century, exposure to sunlight was conclusively shown to prevent or treat rickets (1).

In the 1930s, researchers discovered that ultraviolet irradiation of ergosterol derived from certain algae and yeasts could produce vitamin D_2 (ergocalciferol), which subsequently began to be used to fortify foods (2). By contrast, although Goldblatt and Soames described the production of vitamin D_3 (cholecalciferol) through ultraviolet irradiation of skin sterol precursors in 1923 (3), its industrial production was developed later, around the late 1950s and early 1960s, through the conversion of cholesterol derived from lanolin into 7-dehydrocholesterol, followed by ultraviolet irradiation. During the second half of the 1960s, the metabolism of vitamin D and the structure of calcitriol, its biologically active hormonal form, were elucidated.

In subsequent decades, research into the pharmacological effects of vitamin D expanded considerably, encompassing not only its role in skeletal integrity and fracture prevention but also its actions on numerous organs expressing VDR. Particular attention has been paid to its effects on systems of major public health importance, including the cardiovascular system, glucose metabolism and diabetes, and the immune system.

This review aims to provide a concise overview of the principal mechanisms of action underlying numerous clinical investigations into the potential benefits and limitations of Vit D in modulating major extraskeletal diseases affecting large populations. Specifically, we summarise the biological properties through which Vit D may contribute to the prevention and treatment of selected pathological conditions.

A literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science. Articles published during the preceding 5 years were considered, together with selected landmark studies of historical relevance. The search strategy included the following terms: "vitamin D, cardiovascular disease, endothelial mechanisms, inflammation, RAAS (renin–angiotensin–aldosterone system), lipids, adipokines, insulin, β-cells, VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin". Eligible studies provided evidence or novel insights that extended existing knowledge. Studies that did not provide sufficiently convincing or relevant evidence were excluded.

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS IN CARDIOVASCULAR DISEASE

Vit D, traditionally regarded as a regulator of calcium–phosphate homeostasis and bone metabolism, is now recognised as a pleiotropic steroid hormone with systemic effects, including cardiovascular actions. Its biologically active metabolite, 1,25-dihydroxyvitamin D_3 (calcitriol), exerts genomic and nongenomic effects by binding to the nuclear vitamin D receptor (VDR), which is expressed in numerous extraskeletal cells, including endothelial cells, cardiomyocytes, vascular smooth muscle cells, and immune cells. In recent years, substantial epidemiological and experimental evidence has suggested an association between Vit D deficiency and an increased risk of cardiovascular disease (CVD), including atherosclerosis, hypertension, and heart failure (4,5). Although the causal nature of this association remains debated, several molecular mechanisms may support a pathophysiological role for vitamin D in regulating vascular function and preventing arterial sclerosis (6).

MODULATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION

The effects of vitamin D on endothelial function are supported by the expression of VDR and the enzyme 1α-hydroxylase (CYP27B1) in endothelial cells, enabling local calcitriol production. This facilitates autocrine and paracrine regulation of vascular function by increasing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and, consequently, nitric oxide (NO) production, which promotes endothelium-dependent vasodilation (7,8). Furthermore, vitamin D enhances the activity of antioxidant enzymes, including superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase, thereby reducing oxidative stress (9,10). Under pathological conditions, oxidative stress resulting from excessive production of reactive oxygen species (ROS) promotes NO degradation and suppresses its synthesis, reducing NO bioavailability.

In addition to these protective mechanisms, vitamin D inhibits the expression of endothelial adhesion molecules, including VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin, thereby limiting monocyte recruitment into the vascular wall. These effects help preserve endothelial function and counteract early atherogenic processes. Experimental studies have shown that vitamin D_3 inhibits platelet adhesion and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells, suggesting potential therapeutic relevance in early atherosclerotic disease (11,12).

ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOMODULATORY EFFECTS

Chronic inflammation is central to the progression of atherosclerosis. Clinical studies have demonstrated

that innate and adaptive immune responses can either promote or regulate atherosclerotic processes. Modulation of inflammation may therefore represent a therapeutic approach to atherosclerotic disease, and calcitriol influences immune responses by acting on several immune cell populations (13).

Several studies indicate that vitamin D regulates vascular tone, prevents fibrosis, and modulates vascular hypertrophy by inhibiting the transcription factor NF-κB. This suppresses the production of proinflammatory cytokines, including IL-6, TNF-α, and IL-1β, while promoting the synthesis of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 (14). Vitamin D also inhibits monocyte and macrophage recruitment and modulates cholesterol uptake and esterification. In addition, it promotes autophagy of lipid droplets in macrophages, enhances cholesterol efflux, and regulates macrophage polarisation.

Experimental findings further suggest that vitamin D directly inhibits the formation, adhesion, and migration of lipid-laden monocytes, thereby exerting antiatherosclerotic effects.

Furthermore, inflammation is modulated through changes in T-cell polarisation, with reduced differentiation towards Th1 and Th17 phenotypes and increased regulatory T-cell (Treg) activity. These changes may attenuate vascular inflammation and endothelial injury (15,16).

INTERACTION WITH THE RENIN–ANGIOTENSIN–ALDOSTERONE SYSTEM (RAAS)

The potential effects of vitamin D on blood pressure regulation arise partly from its endocrine role in the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS). Clinical studies have shown that low vitamin D levels are associated with increased plasma renin activity, higher angiotensin II concentrations, and enhanced RAAS activity within vascular tissues (17). Calcitriol suppresses renin gene transcription, reducing angiotensin II concentrations and RAAS activation. The resulting attenuation of vasoconstriction and adrenergic overactivation may improve blood pressure regulation, reduce oxidative stress and vascular inflammation, and protect against myocardial hypertrophy and fibrosis. These mechanisms may contribute to protection against hypertension and its cardiovascular complications (18,19).

REGULATION OF MINERAL METABOLISM AND VASCULAR CALCIFICATION

One of the principal physiological functions of vitamin D is to promote intestinal calcium absorption. Vitamin D is therefore essential for maintaining normal mineral and bone metabolism. It stimulates intestinal calcium and phosphate absorption, regulates bone turnover, and suppresses parathyroid hormone (PTH) secretion through the endocrine activity of calcitriol.

Vitamin D consequently influences calcium–phosphate homeostasis and the processes underlying vascular calcification. Severe vitamin D deficiency, particularly in patients with renal impairment or secondary hyperparathyroidism, can disrupt calcium and phosphate metabolism. Vitamin D deficiency increases PTH secretion and may lead to secondary hyperparathyroidism, with disturbances in circulating calcium and phosphate concentrations that can favour mineral deposition in arterial walls (20,21). Nevertheless, sustained hyperphosphataemia does not invariably result in vascular calcification.

Epidemiological studies have associated vitamin D deficiency with arterial stiffness, hypertension, and endothelial dysfunction in both patients with chronic kidney disease and otherwise healthy individuals. Experimental evidence has also demonstrated that vascular smooth muscle cells can undergo osteoblast-like phenotypic transformation.

Conversely, calcitriol regulates the expression of anticalcification proteins, including matrix Gla protein (MGP) and osteopontin, and may inhibit ectopic mineralisation, potentially reducing arterial stiffness and slowing the progression of arteriosclerosis (22-24).

INDIRECT METABOLIC EFFECTS

Moreover, vitamin D influences metabolic factors associated with cardiovascular risk. Experimental evidence suggests that low circulating vitamin D concentrations may contribute to increased white adipose tissue accumulation, insulin resistance (IR), and dyslipidaemia (25). Conversely, vitamin D may improve insulin sensitivity by increasing insulin receptor expression and enhancing intracellular signalling. It may also attenuate adipose tissue inflammation and reduce the release of proatherogenic adipokines.

Associations between low vitamin D concentrations and adverse lipid profiles have been reported in children, adolescents, and adults. Adequate vitamin D intake may improve lipid parameters by lowering triglyceride concentrations and increasing high-density lipoprotein cholesterol levels. These effects could indirectly contribute to reducing overall cardiovascular risk.

RECENT EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVIDENCE

Animal models lacking VDR or enzymes involved in vitamin D synthesis develop left ventricular hypertro-

phy, increased renin concentrations, and vascular calcification, supporting a possible direct pathophysiological role (26). Large observational cohorts have shown that serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentrations below 20 ng/mL are associated with an increased risk of major cardiovascular events (27,28). However, randomised controlled trials, including VITAL, ViDA, and DO-HEALTH, have not consistently demonstrated significant reductions in cardiovascular mortality following vitamin D supplementation, although modest benefits have been suggested in individuals with severe deficiency (less than 15 ng/mL) or in selected subgroups (29-32).

The VITAL trial (VITamin D and OmegA-3 TriaL), a randomised, double-blind clinical trial, enrolled approximately 25,000 participants older than 50 years who received 2000 IU of vitamin D daily for 5 years. Most participants had adequate vitamin D concentrations at baseline. As reported by Zhu et al., the study did not provide conclusive evidence supporting vitamin D supplementation for the prevention of cancer or fragility fractures.

The ViDA study enrolled more than 5000 participants aged 50-84 years who received 100,000 IU of vitamin D monthly for more than 3 years. No significant effects were observed on cardiovascular events, respiratory infections, nonvertebral fractures, falls, or cancer incidence. However, in participants with low baseline vitamin D concentrations (≤ 30 nmol/L), improvements in bone mineral density (BMD) and arterial function were reported by Scragg et al.

Finally, a post hoc analysis of the DO-HEALTH trial included 777 participants who received 2000 IU of vitamin D daily for 3 years. Participants who also received omega-3 supplementation and participated in a structured exercise programme showed modest attenuation of biological ageing, assessed using the PhenoAge methodology, according to Bischoff-Ferrari et al.

Taken together, these findings suggest that vitamin D acts primarily as a modulatory factor rather than a direct therapeutic intervention. Maintaining sufficient serum 25(OH)D concentrations to ensure adequate synthesis of $1,25(OH)_2D$ therefore appears to be a reasonable strategy within comprehensive cardiovascular prevention (33).

CELLULAR MECHANISMS IN GLUCOSE AND INSULIN METABOLISM

The widespread distribution of vitamin D receptors in organs and tissues involved in glucose metabolism suggests that adequate circulating vitamin D concentrations may influence the development and progression of insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome. This hypothesis is supported by the expression of the nuclear vitamin D receptor (VDR) in pancreatic β-cells, hepatocytes, adipocytes, skeletal muscle cells, and immune cells. Calcitriol binds to VDR, which subsequently forms a heterodimer with the retinoid X receptor (RXR), regulating the expression of numerous genes involved in metabolism, inflammation, and insulin sensitivity.

DIRECT EFFECTS ON PANCREATIC β-CELLS

The abundant expression of VDR in pancreatic β-cells suggests that vitamin D may directly regulate their function. Some studies have shown that vitamin D insufficiency alters calcium channel activity, reduces insulin synthesis and secretion, and increases insulin resistance (34,35). The potential contribution of vitamin D deficiency to insulin resistance is further supported by associations between insulin resistance and polymorphisms in both the VDR gene and the vitamin D-binding protein (DBP) gene (36). Pancreatic β-cells express not only VDR but also 1α-hydroxylase (CYP27B1), enabling local activation of 25(OH)D and subsequent nuclear effects of calcitriol that enhance insulin gene (*INS*) transcription and glucose-stimulated insulin secretion. Calcitriol also stabilises intracellular calcium concentrations, which are essential for insulin granule exocytosis, and protects β-cells against oxidative stress and apoptosis induced by inflammatory cytokines, including IL-1β, TNF-α, and IFN-γ.

EFFECTS ON PERIPHERAL INSULIN SENSITIVITY

Skeletal muscle and adipose tissue are targets of VDR-mediated signalling. Calcitriol regulates GLUT4 translocation to the cell membrane, thereby improving cellular glucose uptake (37).

Numerous studies have shown that excessive fat accumulation contributes substantially to skeletal muscle mitochondrial dysfunction and metabolic complications (4,38). Vitamin D may reduce lipid accumulation, increase mitochondrial DNA (mtDNA) content, enhance ATP production, and upregulate genes involved in mitochondrial biogenesis (PGC-1α, NRF1, and TFAM) and fatty acid β-oxidation. Overall, vitamin D may attenuate lipid accumulation and mitochondrial dysfunction while promoting oxidative metabolism and mitochondrial biogenesis, as demonstrated in cellular and animal models (39).

Vitamin D deficiency in obese mice increases lipogenesis, as reflected by increased expression of PPARγ,

SREBP1c, and FAS, and reduces markers of β-oxidation, including PPARα, thereby aggravating hepatic steatosis. These findings suggest that adequate vitamin D status may support hepatic fatty acid oxidation. Another study (40) reported that adequate vitamin D concentrations reduce oxidative stress and improve mitochondrial and endocrine function, potentially lowering the risk of autoimmunity, infections, metabolic disorders, and impaired DNA repair. Vitamin D also has antioxidant properties that contribute to maintaining balanced mitochondrial activity and preventing protein oxidation, lipid peroxidation, and DNA damage (41).

Although these findings are promising, much of the evidence derives from cellular or animal models, and not all studies have directly examined the entire sequence from gene expression to mitochondrial function and reduced lipotoxicity. Tissue- and context-specific differences, including diet and the degree of vitamin D deficiency, must also be considered. Nevertheless, available findings support the hypothesis that vitamin D promotes the expression of genes involved in β-oxidation and mitochondrial biogenesis, potentially improving lipid metabolism and reducing oxidative stress (42).

Despite some inconsistent findings, large studies suggest that the beneficial effects of vitamin D on glycaemic and lipid parameters may be mediated partly by adiponectin. A systematic review of vitamin D supplementation found that increases in adiponectin concentrations were generally significant, particularly in patients with diabetes, and more pronounced with daily vitamin D administration (43). Vitamin D may also modulate leptin and resistin, both of which are associated with insulin resistance, and reduce hepatic insulin resistance and local inflammation mediated by cytokines (4,44-46).

IMMUNOMODULATORY AND ANTI-INFLAMMATORY MECHANISMS

Chronic low-grade inflammation is a hallmark of both type 2 diabetes and metabolic syndrome. Calcitriol inhibits the NF-κB signalling pathway, reducing the production of proinflammatory cytokines, including IL-1β, IL-6, and TNF-α, by dendritic cells and macrophages while promoting macrophage polarisation towards the anti-inflammatory M2 phenotype. These effects are reinforced by reduced differentiation of proinflammatory Th1 and Th17 lymphocytes and increased differentiation of regulatory T cells (47,48). Such mechanisms may be particularly relevant in type 1 diabetes, in which autoimmune destruction of pancreatic β-cells could potentially be attenuated by adequate vitamin D availability.

INTEGRATED ENDOCRINE–METABOLIC MECHANISMS

Numerous studies have demonstrated associations between TNF-α concentrations, obesity, and type 2 diabetes mellitus (49). Increased TNF-α expression in adipose tissue has also been associated with insulin resistance in humans and animal models. TNF-α can regulate angiotensinogen (AGT) expression in hepatocytes, suggesting a potential mechanism through which insulin may increase AGT expression and subsequent angiotensin II production (50). This provides a possible mechanistic explanation for hypertension associated with obesity.

By inhibiting renin gene expression, calcitriol reduces systemic and tissue RAAS activation, potentially attenuating adipocyte hypertrophy, inflammation, and insulin resistance associated with excessive angiotensin II activity. The VDR/RXR complex binds to thousands of genomic sites containing vitamin D response elements (VDREs), modulating the expression of genes involved in glucose homeostasis, inflammation, mitochondrial biogenesis, and lipid oxidation (51-53).

LIMITATIONS

This mini-review considered *in vitro* studies, animal models, observational studies, randomised controlled trials (RCTs), and genetic and molecular investigations, which provide different levels of evidence (Table I).

Furthermore, observational studies often include participants without vitamin D deficiency, whereas randomised controlled trials may have insufficient fol-

Table I. Types of evidence, principal findings, and limitations

Evidence	Main findings	Limitations
In vitro studies	VDRE, GLUT4, and PGC-1α signalling	Limited clinical transferability
Animal models	Metabolic and cardiovascular effects	Species-specific differences
Observational studies	Association between vitamin D deficiency and cardiovascular disease	Residual confounding
Randomised controlled trials	Limited or inconsistent benefits	Heterogeneous populations

low-up to capture relevant clinical outcomes. In some cases, vitamin D supplementation may also have been administered at suboptimal doses. Finally, although several biologically plausible mechanisms have been identified, their existence alone does not establish causality or demonstrate clinically meaningful benefits.

DISCUSSION

Vitamin D, through its hormonal actions mediated by VDR, exerts vascular, immunomodulatory, and metabolic effects that may contribute to cardiovascular protection by improving endothelial function, modulating RAAS activity, regulating vascular calcification, and optimising metabolic homeostasis. Nevertheless, despite the substantial pathophysiological rationale, clinical findings remain variable and inconclusive. Vitamin D may act primarily as a permissive factor supporting normal cardiovascular function rather than as a direct therapeutic agent. Correction of vitamin D deficiency remains an important consideration in cardiovascular prevention, particularly in individuals at high risk or with documented deficiency.

The scientific literature indicates that vitamin D, in its active form calcitriol, acts as a pleiotropic modulator of glucose and lipid metabolism through direct effects on pancreatic β-cells and insulin-sensitive tissues, together with indirect effects mediated by immune and inflammatory pathways, RAAS regulation, and epigenetic control of genes involved in energy homeostasis. Adequate vitamin D status may help preserve β-cell function and insulin sensitivity, attenuate chronic inflammation, and maintain balanced lipid metabolism. Vitamin D may therefore have a protective or adjunctive role in the prevention or management of diabetes and metabolic syndrome.

Although several observational studies have reported associations between low vitamin D intake or low serum 25(OH)D concentrations and incident type 2 diabetes, randomised controlled trials have yielded inconsistent results (54). More recent population-based studies (55) have provided evidence of an association between higher vitamin D concentrations and a lower risk of insulin resistance. Nevertheless, contradictory findings remain common, highlighting the need to consider differences in population characteristics, age, adiposity, particularly hepatic fat accumulation, oxidative stress, PTH concentrations, and immune system function. These factors may influence both clinical outcomes and calcitriol availability.

Overall, experimental and clinical evidence suggests that vitamin D may have a predominantly preventive rather than therapeutic role in diabetes and metabolic syndrome, with potentially greater effects in predisposed individuals and those with low baseline vitamin D concentrations. Because commonly used vitamin D doses are based primarily on experience with bone metabolism, higher doses might be hypothesised to be necessary when targeting extraskeletal conditions. However, such an approach requires further investigation. Although renal calcitriol synthesis is regulated by several factors, including PTH, FGF23, and $1,25(OH)_2D$ itself, these regulatory mechanisms do not eliminate the potential risk of toxicity from excessive vitamin D supplementation (56).

REFERENCES

1. Holick MF. The One-Hundred-Year Anniversary of the Discovery of the Sunshine Vitamin D3: Historical, Personal Experience and Evidence-Based Perspectives. Nutrients 2023;15(3):593. DOI: 10.3390/nu15030593
2. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol. 2013 Jan 1;5(1):51-108. DOI: 10.4161/derm.24494
3. Goldblatt H, Soames KM. A Study of Rats on a Normal Diet Irradiated daily by the Mercury Vapour Quartz Lamp or kept in Darkness. Biochem J 1923;17(2):294-7. DOI: 10.1042/bj0170294
4. Milazzo V, Cosentino N, Trombara F, Marenzi G. Vitamin D and cardiovascular diseases. Adv Food Nutr Res 2024;109:68-91. DOI: 10.1016/bs.afnr.2023.12.005
5. Islam H, Hassaan SM, Islam R, Islam T, Zaidi F, Rehman HU, et al. Vitamin D's Role in Cardiovascular Diseases. Discov Med 2024;36(189):1973-86. DOI: 10.24976/Discov.Med.202436189.182
6. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. J Steroid Biochem Mol Biol 2018;175:29-43. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.016
7. Wee CL, Mokhtar SS, Banga Singh KK, Rasool AHG. Vitamin D deficiency attenuates endothelial function by reducing antioxidant activity and vascular eNOS expression in the rat microcirculation. Microvasc Res 2021;138:104227. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104227
8. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. Nutrients 2020;12(2):575. DOI: 10.3390/nu12020575
9. Liu X, Wang S, Jin S, Huang S, Liu Y. Vitamin D3 attenuates cisplatin-induced intestinal injury by inhibiting ferroptosis, oxidative stress, and ROS-mediated excessive mitochondrial fission. Food Funct 2022;13(19):10210-24. DOI: 10.1039/d2fo01028c
10. Azizian S, Khezri S, Shabani M, Atashbar S, Salimi A. Vitamin D ameliorates celecoxib cardiotoxicity in a doxorubicin heart failure rat model via enhancement of the antioxidant defense and minimizing mitochondrial dysfunction. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2024;397(8):5861-73. DOI: 10.1007/s00210-024-02998-9
11. Arnson Y, Itzhaky D, Mosseri M, Barak V, Tzur B, Agmon-Levin N, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2013;45(2):236-47. DOI: 10.1007/s12016-013-8356-0

12. Stach K, Kälsch AI, Nguyen XD, Elmas E, Kralev S, Lang S, et al. 1α,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells. Cardiology 2011;118(2):107-15. DOI: 10.1159/000327547
13. Anilkumar SA, Dutta S, Aboo S, Ismail A. Vitamin D as a modulator of molecular pathways involved in CVDs: Evidence from preclinical studies. Life Sci 2024;357:123062. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123062
14. Xiao S, Qi M, Zhou Q, Gong H, Wei D, Wang G, et al. Macrophage fatty acid oxidation in atherosclerosis. Biomed Pharmacother. 2024 Jan;170:116092. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.116092
15. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. Biomolecules 2021;11(11):1624. DOI: 10.3390/biom11111624
16. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. Nutrients 2020;12(5):1248. DOI: 10.3390/nu12051248
17. Dong J, Wong SL, Lau CW, Lee HK, Ng CF, Zhang L, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. Eur Heart J 2012;33(23):2980-90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr459
18. Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, Petronio R, Aguiar D, Paes R. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. Nutrients 2023;15(3):769. DOI: 10.3390/nu15030769
19. Jensen NS, Wehland M, Wise PM, Grimm D. Latest Knowledge on the Role of Vitamin D in Hypertension. Int J Mol Sci 2023;24(5):4679. DOI: 10.3390/ijms24054679
20. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. J Am Soc Nephrol 2009;20(2):381-7. DOI: 10.1681/ASN.2008040349
21. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. Circ Res 2000;87(7):E10-7. DOI: 10.1161/01.res.87.7.e10
22. Proudfoot D, Shanahan CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. Nephrology (Carlton) 2006;11(5):455-61. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2006.00660.x
23. Golüke NMS, Schoffelmeer MA, De Jonghe A, Emmelot-Vonk MH, De Jong PA, Koek HL. Serum biomarkers for arterial calcification in humans: A systematic review. Bone Rep 2022;17:101599. DOI: 10.1016/j.bonr.2022.101599
24. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. J Am Coll Cardiol 2011;58(2):186-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.051
25. Guareschi ZM, Valcanaia AC, Ceglarek VM, Hotz P, Amaral BK, de Souza DW, et al. The effect of chronic oral vitamin D supplementation on adiposity and insulin secretion in hypothalamic obese rats. Br J Nutr 2019;121(12):1334-44. DOI: 10.1017/S0007114519000667
26. Li WX, Qin XH, Poon CC, Wong MS, Feng R, Wang J, et al. Vitamin D/Vitamin D Receptor Signaling Attenuates Skeletal Muscle Atrophy by Suppressing Renin-Angiotensin System. J Bone Miner Res 2022;37(1):121-36. DOI: 10.1002/jbmr.4441
27. Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, Petronio R, Aguiar D, Paes R. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. Nutrients 2023;15(3):769. DOI: 10.3390/nu15030769
28. De la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. Clin Nutr 2021;40(5):2946-57. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.12.025
29. Scragg R. Clinical trials of vitamin D supplementation and cardiovascular disease: A synthesis of the evidence. J Steroid Biochem Mol Biol 2025;250:106733. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2025.106733
30. Zhu H, Manson JE, Cook NR, Bekele BB, Chen L, Kane KJ, et al. Vitamin D3 and marine ω-3 fatty acids supplementation and leukocyte telomere length: 4-year findings from the VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL) randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2025;122(1):39-47. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.05.003
31. ischoff-Ferrari HA, Gängler S, Wieczorek M, Belsky DW, Ryan J, Kressig RW, et al. Individual and additive effects of vitamin D, omega-3 and exercise on DNA methylation clocks of biological aging in older adults from the DO-HEALTH trial. Nat Aging 2025;5(3):376-85. DOI: 10.1038/s43587-024-00793-y
32. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. Nat Rev Endocrinol 2022;18(2):96-110. DOI: 10.1038/s41574-021-00593-z
33. Bouillon R, LeBoff MS, Neale RE. Health Effects of Vitamin D Supplementation: Lessons Learned From Randomized Controlled Trials and Mendelian Randomization Studies. J Bone Miner Res 2023;38(10):1391-403. DOI: 10.1002/jbmr.4888
34. Esteghamati A, Aryan Z, Esteghamati A, Nakhjavani M. Vitamin D deficiency is associated with insulin resistance in nondiabetics and reduced insulin production in type 2 diabetics. Horm Metab Res 2015;47(4):273-9. DOI: 10.1055/s-0034-1389903
35. Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is There a Relationship Between Vitamin D With Insulin Resistance and Diabetes Mellitus? World J Diabetes 2015;6:1057-64. DOI: 10.4239/wjd.v6.i8.1057
36. Oh JY, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Metabolism 2002;51(3):356-9. DOI: 10.1053/meta.2002.29969
37. Manna P, Achari AE, Jain SK. 1,25(OH)2-vitamin D3 upregulates glucose uptake mediated by SIRT1/IRS1/GLUT4 signaling cascade in C2C12 myotubes. Mol Cell Biochem 2018;444(1-2):103-8. DOI: 10.1007/s11010-017-3235-2
38. Chang E, Kim Y. Vitamin D Ameliorates Fat Accumulation with AMPK/SIRT1 Activity in C2C12 Skeletal Muscle Cells. Nutrients 2019;11(11):2806. DOI: 10.3390/nu11112806
39. Borges CC, Salles AF, Bringhenti I, Mandarim-DE-Lacerda CA, Aguila MB. Vitamin D Deficiency Increases Lipogenesis and Reduces Beta-Oxidation in the Liver of Diet-Induced Obese Mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2018;64(2):106-15. DOI: 10.3177/jnsv.64.106
40. Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. Biology (Basel) 2019;8(2):30. DOI: 10.3390/biology8020030
41. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. Eur J Appl Physiol 2019;119(4):825-39. DOI: 10.1007/s00421-019-04104-x
42. Salles J, Chanet A, Guillet C, Vaes AM, Brouwer-Brolsma EM, Rocher C, et al. Vitamin D status modulates mitochondrial oxidative capacities in skeletal muscle: role in sarcopenia. Commun Biol 2022;5(1):1288. DOI: 10.1038/s42003-022-04246-3

43. Nikooyeh B, Neyestani TR. Can vitamin D be considered an adiponectin secretagogue? A systematic review and meta-analysis. J Steroid Biochem Mol Biol 2021;212:105925. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.105925
44. Madhu SV, Aslam M, Mishra BK, Gupta A, Jhamb R. Association of 25 (OH) Vitamin D and Leptin in Individuals with Insulin Resistance. Indian J Endocrinol Metab 2022;26(5):435-8. DOI: 10.4103/ijem.ijem_141_22
45. Migni A, Bartolini D, Varfaj I, Moscardini IF, Sardella R, Garetto S, Lucci J, et al. Lipidomics reveals different therapeutic potential for natural and synthetic vitamin D formulations in hepatocyte lipotoxicity. Biomed Pharmacother 2025;187:118068. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118068
46. Xiao K, Zhang DC, Hu Y, Song LC, Xu JQ, He WX, et al. Potential roles of vitamin D binding protein in attenuating liver injury in sepsis. Mil Med Res 2022;9(1):4. DOI: 10.1186/s40779-022-00365-4
47. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. J Diabetes 2024;16(10):e70014. DOI: 10.1111/1753-0407.70014
48. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. Curr Diabetes Rev 2020;16(5):442-9. DOI: 10.2174/1573399815666191024085838
49. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993;259(5091):87-91. DOI: 10.1126/science.7678183
50. Harte A, McTernan P, Chetty R, Coppack S, Katz J, Smith S, et al. Insulin-mediated upregulation of the renin angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. Circulation 2005;111(15):1954-61. DOI: 10.1161/01.CIR.0000161954.17870.5D
51. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiol Rev 2016;96(1):365-408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015
52. Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. Biology (Basel) 2019;8(2):30. DOI: 10.3390/biology8020030
53. Kowalówka M, Górna I, Karaźniewicz-Łada M, Kusyk D, Przysławski J, Drzymała-Czyż S. Nutri-Epigenetic Regulation of Vitamin D-Impact on Metabolism and Biological Functions: Narrative Review. Metabolites 2025;15(7):436. DOI: 10.3390/metabo15070436
54. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2011;94(2):486-94. DOI: 10.3945/ajcn.111.011684
55. Zhou M, Huang R. Associations of Serum Total 25OHD, 25OHD3, and epi-25OHD3 with Insulin Resistance: Cross-Sectional Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2016. Nutrients 2022;14(17):3526. DOI: 10.3390/nu14173526
56. Choi R, Chun G, Cho SE, Ahn S, Lee SG, Lee EH. Increasing Prevalence of Potential Vitamin D Toxicity and Its Risk Factors in Korea: A Large Population-Based Study. Nutrients 2025;17(16):2614. DOI: 10.3390/nu17162614

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Revisión

Osteocyte signaling hierarchies: integrating mechanotransduction with systemic regulation

Khaled A. Abdel-Sater

Department of Dental and Medical Sciences. Faculty of Dentistry. Mutah University. Al-Karak, Jordan

Abstract

Background and aim: osteocytes are emerging as hierarchical regulators of skeletal and systemic physiology. This review examines the integration of mechanotransduction pathways with endocrine and paracrine signalling.

Methods: a comprehensive narrative review of the literature published between 2016 and 2024 was conducted using major biomedical databases.

Results: osteocytes coordinate bone remodelling through sclerostin-mediated inhibition of Wnt signalling and RANKL-mediated bone resorption, while secreting FGF23 to regulate mineral metabolism. Mechanosensing involves fluid shear stress, integrin adhesion complexes, cytoskeletal remodelling, and *PIEZO1* channel activation. Increasing recognition of osteocyte heterogeneity challenges simplified models of signalling dominance. Fundamental questions remain regarding signal prioritisation and spatial coordination.

Conclusions: osteocytes constitute central signalling hubs that link mechanical inputs to skeletal and systemic responses. Emerging spatial and functional technologies will improve mechanistic understanding and inform the development of novel therapies.

Keywords:
Osteocyte.
Mechanotransduction.
Endocrine signalling.
Bone remodelling.
FGF23.

Received: 02/28/2026 • Accepted: 11/06/2026

Author's contribution: Conceptualization; literature search and data curation; formal analysis and synthesis; writing-original draft preparation; writing-review and editing; visualization were done by Khaled A. Abdel-Sater.

Declaration of interests and funding: The author declares no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this review. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest and funding statement: The author declares that he have no conflicts of interest related to this work.

Artificial intelligence: The author declares not to have used artificial intelligence (AI) or any AI-assisted technologies in the elaboration of the article.

Abdel-Sater KA. Osteocyte signaling hierarchies: integrating mechanotransduction with systemic regulation. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(4):173-186

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00123

Correspondence:
Khaled A. Abdel-Sater. Faculty of Dentistry.
Mutah University P.O. Box 7.
Al-Karak 61710, Jordan
e-mail: Kabdelsater@mutah.edu.jo

©Copyright 2026 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCTION

The historical emphasis on osteoblast and osteoclast biology overshadowed osteocytes, which were regarded as terminally embedded and largely inactive cells (1). This perception has since changed substantially. Contemporary studies establish osteocytes as key regulators of bone remodelling and systemic mineral homeostasis (2).

Through the secretion of sclerostin and receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL), osteocytes regulate both bone formation and resorption (3). Their endocrine activity, particularly the secretion of fibroblast growth factor 23 (FGF23), underscores their systemic influence (4). Apoptotic signalling further establishes osteocytes as initiators of targeted remodelling responses (5).

Nevertheless, the precise architecture of osteocyte mechanosensing and the spatial organisation of osteocyte signalling remain debated (6). Addressing these uncertainties is essential for translating osteocyte biology into clinical interventions.

This review examines current evidence on osteocyte signalling hierarchies and outlines priorities for future research.

METHODS

This narrative review was conducted to provide a comprehensive and critical synthesis of contemporary literature on osteocyte signalling. The narrative approach enabled the integration of mechanistic, preclinical, and clinical evidence while highlighting areas of uncertainty and emerging consensus. Rather than performing a quantitative meta-analysis, the review aimed to develop an integrated conceptual framework informed by the available evidence.

A structured literature search was conducted in MEDLINE via Ovid, PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL, and Google Scholar. The search period was restricted to January 2016 through December 2024 to capture recent advances in osteocyte biology. Search terms included combinations of "osteocyte" with "signalling", "mechanotransduction", "communication", "RANKL", "sclerostin", and "FGF23", together with "bone remodelling", "bone metabolism", or "osteoporosis". Search strategies were adapted to each database, and additional studies were identified through manual screening of reference lists.

Eligible studies included *in vitro* and *in vivo* preclinical investigations examining osteocyte signalling mechanisms; longitudinal cohort studies and randomised controlled trials evaluating therapies targeting osteocyte pathways, such as antisclerostin antibodies; and relevant systematic reviews and meta-analyses. Non-English-language articles, non-peer-reviewed publications, and reports not directly addressing osteocyte signalling or bone physiology were excluded.

Titles and abstracts were screened for relevance, followed by full-text assessment of selected articles. Data extraction focused on signalling pathways, experimental models, and principal findings, which were synthesised thematically to develop an integrated conceptual framework.

Because this was a narrative review, no formal methodological quality assessment or risk-of-bias evaluation was performed, potentially introducing selection bias. The predominance of murine and *in vitro* models may limit the direct applicability of the findings to human physiology. Furthermore, *in vitro* systems may not fully reproduce the mechanical and biochemical complexity of the osteocyte lacunar–canalicular network. These limitations were considered when interpreting the findings.

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF OSTEOCYTE SIGNALLING

This section describes the molecular and cellular mechanisms that enable osteocytes to function as mechanosensory and signalling hubs. Particular emphasis is placed on structural organisation, mechanosensory systems, intracellular signal transduction, effector responses, and cell fate decisions. Integration at the tissue and systemic levels is discussed in subsequent sections.

THE LACUNAR–CANALICULAR NETWORK: STRUCTURAL BASIS FOR COMMUNICATION

Osteocytes reside within lacunae and extend 50-100 dendritic processes through micrometre-sized canaliculi, forming a dense, interconnected cellular network throughout mineralised bone (7). This lacunar–canalicular network (LCN) functions as a three-dimensional communication system in which interstitial fluid flow generates shear stress that is converted into biochemical signals, establishing osteocytes as major mechanosensors within the skeleton (8).

The structural integrity of this network depends on an actin-rich cytoskeleton that stabilises dendritic projections (9). Gap junctions composed predominantly of connexin 43 (Cx43) enable direct intercellular communication and rapid signal propagation (10). Cx43 also forms hemichannels that connect osteocytes with the extracellular environment and regulate the release of paracrine factors (11). Osteocyte-specific deletion of Cx43 increases apoptosis, produces empty lacunae in cortical bone, and attenuates anabolic responses to mechanical loading (12) (Table I).

Table I. Major osteocyte-derived signalling molecules and their actions

Molecule	Primary action	Target cells	Key references	Physiological context	Disease relevance
Sclerostin	Inhibits Wnt/β-catenin signalling	Osteoblasts	(3,22)	Mechanical unloading, ageing	Osteoporosis (target of romosozumab)
RANKL	Promotes osteoclast differentiation	Osteoclast precursors	(1,39,40)	Targeted remodelling, microdamage	Osteoporosis, inflammatory bone loss
FGF23	Regulates phosphate homeostasis	Kidney (proximal tubule)	(4,28,29)	Phosphate/vitamin D balance	CKD-MBD, hypophosphataemic rickets
PGE_2	Promotes bone formation	Osteoblasts	(21)	Response to mechanical loading	Mechanotransduction
Wnt ligands	Promote bone formation and cell survival	Osteoblasts	(22)	Coupling, anabolic windows	Bone formation
OPG	Decoy receptor for RANKL	Osteoclast precursors	(39)	Regulation of RANKL activity	Bone protection
DKK1	Wnt antagonist	Osteoblasts	(35)	Inhibition of bone formation	Diabetes, myeloma
EVs	Interorgan communication, miRNA transfer	Multiple distant tissues	(26,27)	Systemic signalling	Alzheimer's disease, osteoarthritis
NO	Vasodilation, signalling mediator	Endothelium, osteoblasts	(21)	Acute response to loading	Mechanotransduction
TGF-β	Coupling factor	Osteoblasts	(47)	Matrix-derived signals	Remodelling balance
PTHrP	Local calcium regulation	Osteocytes, osteoblasts	(20,43)	Perilacunar remodelling	Lactation, increased calcium demand

RANKL: receptor activator of nuclear factor-κB ligand; FGF23: fibroblast growth factor 23; PGE_2: prostaglandin E_2; OPG: osteoprotegerin; DKK1: Dickkopf-related protein 1; EVs: extracellular vesicles; NO: nitric oxide; TGF-β: transforming growth factor β; PTHrP: parathyroid hormone-related protein; CKD-MBD: chronic kidney disease–mineral and bone disorder.

Cx43 interacts with integrins at dendritic attachment sites, suggesting the existence of an integrated mechanotransduction complex (13). Super-resolution imaging has demonstrated colocalisation of β3 integrin with pannexin 1, purinergic receptor P2X7 (P2X7R), and the calcium voltage-gated channel subunit alpha1 H (CaV3.2) along dendritic processes, structures that are absent from the cell body (14). Mechanical stimulation of dendrites triggers directional calcium influx through integrin αVβ3-dependent mechanisms (9), supporting the concept that dendritic processes function as specialised mechanosensory domains.

MOLECULAR MECHANOSENSORS: PRIMARY CILIA, INTEGRINS, AND ION CHANNELS

Osteocytes transduce fluid shear stress through several mechanosensitive systems operating in parallel, including primary cilia, integrin-based adhesions, ion channels, and selected G protein-coupled receptors. The primary cilium, a microtubule-based projection extending from the cell body, bends in response to fluid flow and activates signalling pathways involving polycystin-1 (PC1) (15).

Integrins anchor osteocytes to the canalicular matrix. Integrin β1 is enriched at the cell body, whereas integrin β3 is predominantly localised to dendritic puncta (14), reflecting spatial specialisation. Among mechanosensitive ion channels, PIEZO1 mediates mechanically induced calcium influx in osteocytes (16). Pharmacological activation of *PIEZO1* reproduces loading-induced calcium responses and suppresses sclerostin expression, whereas *PIEZO1* knockdown attenuates fluid flow-induced signalling (17). Conditional deletion of PIEZO1 markedly reduces trabecular bone mass and cortical thickness and severely impairs anabolic responses to mechanical loading (18).

Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) localises to discrete sites along osteocyte processes near integrin αVβ3 attachment sites (14). The balance between depolarising cation influx and hyperpolarising potassium efflux probably determines activation thresholds (19). Certain G protein-coupled receptors (GPCRs) also function as direct mechanosensors; fluid shear stress

induces conformational changes in the parathyroid hormone type 1 receptor (PTH1R) independently of ligand binding (20) (Table I).

In addition to these established mechanosensors, caveolae—flask-shaped invaginations of the plasma membrane enriched in caveolin proteins—have been implicated in mechanoprotection and signalling in various cell types. In osteocytes, caveolin-1 localises to the plasma membrane and may participate in integrin signalling and membrane trafficking. However, direct evidence supporting caveolae as primary osteocyte mechanosensors remains limited compared with the evidence for *PIEZO1* or primary cilia (5). Further investigation is needed to establish whether caveolae contribute to the hierarchical organisation of osteocyte mechanosensing.

Together, these pathways indicate that osteocytes possess a distributed, context-dependent mechanosensory apparatus rather than a single dominant sensor.

INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION: FROM MEMBRANE TO NUCLEUS

Mechanical stimulation rapidly activates second-messenger systems. Nitric oxide (NO) production increases within minutes through activation of endothelial nitric oxide synthase and is required for subsequent prostaglandin E_2 (PGE_2) synthesis and sclerostin downregulation (21,22).

Mechanical stimuli also regulate nuclear responses through Yes-associated protein (YAP) and transcriptional coactivator with PDZ-binding motif (TAZ), which shuttle between the cytoplasm and nucleus. Osteocyte-specific deletion of both *Yap*and *Taz* results in low bone mass, impaired mechanical properties, disorganised collagen architecture, and reduced mechanosensitivity (23). The linker of nucleoskeleton and cytoskeleton (LINC) complex connects the actin cytoskeleton to the nuclear lamina, enabling direct transmission of mechanical forces to the nucleus (24).

EFFECTOR OUTPUTS: SCLEROSTIN, RANKL, AND OTHER SIGNALLING MOLECULES

Sclerostin, encoded by the *SOST* gene and secreted primarily by mature osteocytes, inhibits bone formation by antagonising Wnt/β-catenin signalling. Mechanical loading suppresses sclerostin expression, thereby permitting anabolic activity (22). Brief axial loading induces localised and transient reductions in sclerostin expression in osteocytes located within regions of high mechanical strain (3).

Osteocytes are a major source of RANKL, a cytokine essential for osteoclast differentiation. Osteocyte-specific deletion of RANKL results in severe osteopetrosis, failure of tooth eruption, and absence of trabecular osteoclasts (25). Following fatigue-induced microdamage, surviving osteocytes surrounding apoptotic cells upregulate RANKL and related mediators, recruiting osteoclasts to damaged sites (26).

Mechanotransduction is closely linked to metabolic status. Osteocytes reside in a relatively hypoxic microenvironment and depend largely on glycolytic metabolism (27). Their secretome includes soluble mediators and extracellular vesicles (EVs) capable of traversing the LCN and entering the systemic circulation. EVs derived from young mice improve cognitive function in mouse models of Alzheimer's disease and mediate bone–cartilage communication in osteoarthritis (28). Moreover, osteolineage cells can transfer functional mitochondria to myeloid cells through tunnelling nanotubes and EVs, revealing an additional mechanism of intercellular coordination (29) (Table I).

Osteocytes produce additional signalling molecules involved in bone remodelling, including Wnt ligands that promote bone formation and osteoprotegerin (OPG), which acts as a decoy receptor for RANKL. The balance between these mediators determines the overall remodelling response (Table I).

CELL FATE DECISIONS: APOPTOSIS AND SENESCENCE AS SIGNALLING EVENTS

Osteocyte apoptosis contributes to bone loss in conditions such as disuse, microdamage, glucocorticoid excess, sex steroid deficiency, and ageing (3). Mechanical stimulation promotes osteocyte survival through pathways involving integrins, Src kinase, focal adhesion kinase (FAK), and extracellular signal-regulated kinase (ERK) (30). Sex steroids preserve osteocyte viability through rapid activation of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and Src/Shc/ERK signalling via nongenomic mechanisms (31). Bisphosphonates promote osteocyte survival through ERK activation and Cx43-dependent signalling, independently of gap junction formation (5). Conversely, glucocorticoid-induced apoptosis involves activation of proline-rich tyrosine kinase 2 (PYK2) and disruption of FAK-mediated survival signalling (32).

The penumbra model provides an explanation for targeted remodelling: apoptotic osteocytes identify damaged sites, while adjacent viable osteocytes increase RANKL expression to initiate localised resorption (23). This spatial organisation helps confine resorption to damaged bone while preserving healthy tissue.

Cellular senescence represents a distinct cell fate characterised by stable cell-cycle arrest and acquisition of

a senescence-associated secretory phenotype (SASP), comprising inflammatory cytokines, proteases, and growth factors (33). Pharmacological elimination of senescent cells or suppression of their secretory activity prevents age-related bone loss and attenuates radiation-induced skeletal damage in mice (28).

Unlike apoptosis, which provides a spatially targeted signal for remodelling, senescence exerts broader, chronic effects on the bone microenvironment through sustained release of SASP-associated factors.

OSTEOCYTES AS SYSTEMIC REGULATORS

Although the preceding section focused on molecular mechanisms within individual osteocytes, their functions extend far beyond the bone microenvironment. This section examines how osteocyte-derived signals reach distant organs and contribute to whole-body physiology and disease.

ENDOCRINE FUNCTIONS: FGF23 AND MINERAL METABOLISM

Osteocytes function as endocrine regulators beyond the bone microenvironment. They produce FGF23, a hormone that regulates phosphate homeostasis and vitamin D metabolism (29). Emerging evidence suggests that FGF23 expression also responds to mechanical stimuli. Fluid shear stress suppresses FGF23 transcription in osteocyte-like cells, whereas mechanical unloading increases FGF23 concentrations, suggesting that mechanosensory systems, including primary cilia and *PIEZO1* channels, may directly regulate endocrine activity. However, the precise molecular links between individual mechanosensors and FGF23 transcription remain incompletely defined and represent an important area for future investigation.

Excess FGF23 causes hereditary hypophosphataemic rickets and tumour-induced osteomalacia, whereas FGF23 deficiency results in hyperphosphataemia and ectopic calcification (34). In chronic kidney disease, sustained elevation of FGF23 contributes to chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) and is associated with increased cardiovascular mortality (35,36) (Table I).

INTERORGAN COMMUNICATION: EXTRACELLULAR VESICLES AND BEYOND

Osteocyte-derived sclerostin also influences systemic metabolism, affecting adipose tissue and glucose homeostasis (31). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) signalling in osteocytes regulates sclerostin expression and mediates bone deterioration associated with diabetes (32).

Bone–muscle communication is bidirectional: conditioned media from osteocyte-like cells accelerate myogenesis, whereas exercise-induced muscle-derived factors protect osteocytes against apoptosis (33). Circulating osteocyte-derived EVs further extend this influence to distant organs, including the brain, where EVs from young mice enhance cognitive function in models of Alzheimer's disease (26). These findings establish osteocytes as components of a broader interorgan communication network.

OSTEOCYTE SIGNALLING IN DISEASE STATES

Dysregulation of osteocyte signalling pathways contributes directly to skeletal and systemic diseases, illustrating the physiological importance of the mechanisms described above.

Osteoporosis and oestrogen deficiency

Oestrogen deficiency increases sclerostin expression, epigenetic alterations reduce osteogenic activity, FGF23 concentrations increase, and RANKL expression rises, collectively favouring bone resorption over formation (29) (Table I). Romosozumab, a monoclonal antibody targeting sclerostin, represents a therapeutic application of osteocyte biology and has demonstrated efficacy in postmenopausal osteoporosis (34).

Chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD)

CKD-MBD illustrates the systemic consequences of dysregulated osteocyte signalling. Phosphate retention promotes sustained FGF23 secretion, which can become maladaptive and contribute to cardiovascular complications and mortality (34,36).

Diabetes and skeletal fragility

In diabetes, hyperglycaemia and advanced glycation end-products (AGEs) impair osteocyte function and increase the expression of sclerostin and Dickkopf-re-

lated protein 1 (DKK1), contributing to skeletal fragility (35). Osteocytic PPARγ signalling mediates some of these effects (32).

Local inflammation: periodontal disease

Periodontal disease provides another example of osteocyte-mediated pathological signalling. Bacterial infection activates the Toll-like receptor (TLR)/myeloid differentiation primary response 88 (MYD88) pathway in alveolar osteocytes, resulting in RANKL upregulation and localised bone resorption (36) (Table II).

Having described the molecular mechanisms through which osteocytes detect and transmit signals (section "Molecular and cellular mechanisms of osteocyte signalling") and their systemic effects (section "Osteocytes as systemic regulators"), we next examine how these pathways are coordinated at the tissue level to regulate bone remodelling, the process through which the skeleton maintains its structural integrity and adapts to physiological demands.

OSTEOCYTE COORDINATION OF BONE REMODELLING

The molecular mechanisms described in the section "Molecular and cellular mechanisms of osteocyte signalling" operate within individual osteocytes, but skeletal homeostasis requires the coordinated activity of thousands of these cells throughout the bone matrix. This section examines how osteocyte networks integrate local and systemic signals to generate coordinated remodelling responses that align skeletal adaptation with physiological demands.

THE REMODELLING CYCLE: OSTEOCYTES AS CONDUCTORS

Bone remodelling replaces old or damaged bone through tightly coupled osteoclast-mediated resorption followed by osteoblast-mediated formation. Osteocytes regulate this sequence with spatial and temporal precision (37). In cortical bone, remodelling occurs within basic multicellular units (BMUs),

Table II. Alterations in osteocyte signalling in bone diseases

Disease	Key osteocyte changes	Molecular mediators	Key references	Therapeutic implications
Postmenopausal osteoporosis	↑ Sclerostin, ↑ RANKL, ↑ apoptosis	Oestrogen deficiency, ↑ RANKL/OPG ratio	(1,29,33)	Antisclerostin antibodies (romosozumab)
CKD-MBD	↑ FGF23 (maladaptive), ↓ Klotho	Phosphate retention, ↑ FGF23	(4,28,36)	FGF23 blockade (investigational)
Type 2 diabetes	↑ Sclerostin, ↑ DKK1, ↓ viability	Hyperglycaemia, AGEs, PPARγ signalling	(31,32,35)	PPARγ modulation, antisclerostin therapy
Glucocorticoid-induced osteoporosis	↑ Apoptosis, ↑ RANKL, ↓ Cx43	PYK2 activation, ↓ survival signalling	(5,44,55)	PYK2 inhibition (preclinical)
Ageing	Senescence, SASP, network deterioration	p16/p21, JAK–STAT, ↓ autophagy	(48,49,52)	Senolytics (dasatinib + quercetin), senomorphics
Periodontal disease	↑ RANKL, TLR/MYD88 activation	Bacterial LPS, local inflammation	(35)	Local anti-RANKL strategies
Disuse osteoporosis	↑ Sclerostin, ↑ RANKL, ↑ apoptosis	Mechanical unloading, ↓ NO/PGE_2	(3,21,41)	Mechanical loading mimetics
Cancer-associated bone disease	↑ Sclerostin, ↑ RANKL/OPG ratio	Tumour-derived factors, microenvironment	(22,46)	Antisclerostin therapy, bone-targeted agents
Osteogenesis imperfecta	Altered LCN, abnormal signalling	Collagen mutations, secondary effects	(7,8)	Unclear; further investigation needed
Lactation	↑ Perilacunar remodelling	↑ PTHrP, ↑ calcium demand	(43,45)	Targets for calcium mobilisation

CKD-MBD: chronic kidney disease–mineral and bone disorder; AGEs: advanced glycation end-products; PPARγ: peroxisome proliferator-activated receptor gamma; Cx43: connexin 43; SASP: senescence-associated secretory phenotype; JAK–STAT: Janus kinase–signal transducer and activator of transcription; TLR: Toll-like receptor; MYD88: myeloid differentiation primary response 88; LPS: lipopolysaccharide; LCN: lacunar–canalicular network; NO: nitric oxide; PGE_2: prostaglandin E_2; PTHrP: parathyroid hormone-related protein.

whereas on trabecular surfaces, it proceeds through coordinated groups of cells. The LCN provides the structural framework through which osteocytes direct remodelling towards specific regions requiring repair (38).

SPATIAL ORGANISATION OF TARGETED REMODELLING

As described in the section "Cell fate decisions: apoptosis and senescence as signalling events", osteocyte apoptosis provides a spatially precise signal for initiating remodelling. The penumbra model explains this process: apoptotic osteocytes identify damaged sites, whereas adjacent viable osteocytes increase the expression of RANKL and chemotactic factors, selectively recruiting osteoclasts to compromised bone matrix (39,40). Resorption is therefore concentrated in damaged regions and is followed by coupled bone formation to restore structural integrity (41).

This spatial precision depends on the architecture of the LCN described in the section "The lacunar–canalicular network: structural basis for communication", which enables rapid communication between apoptotic and neighbouring cells while limiting signalling to unaffected regions.

MECHANICAL INTEGRATION AT THE TISSUE LEVEL

Building on the mechanotransduction pathways described in the sections "Molecular mechanosensors: primary cilia, integrins, and ion channels" and "Intracellular signal transduction: from membrane to nucleus", mechanical loading suppresses bone resorption and stimulates formation through osteocyte-dependent mechanisms at the tissue level.

Osteocytes distinguish between loading and unloading, dynamic and static forces, and differences in strain magnitude (41). Brief loading episodes suppress sclerostin expression for several hours, creating transient anabolic windows, whereas sustained unloading increases sclerostin and RANKL expression, promoting disuse-related bone loss (34).

In vivo imaging studies indicate that osteocyte calcium responses encode strain magnitude through an increase in the proportion of activated cells rather than the amplitude of individual responses, supporting a binary recruitment model (42). This population-level response converts individual cellular mechanosensitivity into graded tissue-level adaptation.

The integration of osteocyte signalling across multiple scales, from molecular sensors to systemic effects, is illustrated in figure 1.

HORMONAL INTEGRATION: PTH, OESTROGEN, AND GLUCOCORTICOIDS

Osteocytes integrate endocrine and mechanical signals to fine-tune bone remodelling. Parathyroid hormone (PTH) exerts context-dependent effects: intermittent exposure promotes bone formation, whereas sustained elevation favours bone resorption (42). These effects are mediated through PTH1R signalling in osteocytes, which regulates both sclerostin and RANKL expression. Intermittent PTH exposure suppresses sclerostin and promotes bone formation, whereas continuous exposure increases RANKL expression and enhances resorption (43).

Oestrogen preserves bone mass partly by maintaining osteocyte viability (section "Cell fate decisions: apoptosis and senescence as signalling events") and limiting RANKL expression (39). Conversely, glucocorticoids induce osteocyte apoptosis, increase sclerostin and RANKL expression, and suppress perilacunar remodelling, contributing to glucocorticoid-induced osteoporosis (44).

PERILACUNAR REMODELLING: A SPECIALISED OSTEOCYTE FUNCTION

In addition to regulating bone surface remodelling, osteocytes modify the matrix immediately surrounding their lacunae through a process termed perilacunar remodelling or osteocytic osteolysis (45). This process involves the expression of matrix-degrading enzymes, including cathepsin K, MMP13, and MMP14, and is regulated by PTH, PTH-related protein (PTHrP), and mechanical unloading (43). During lactation, osteocytic osteolysis mobilises calcium for milk production. Mechanical unloading similarly expands the lacunar–canalicular system through localised matrix resorption (46). This mechanism enables rapid mineral mobilisation independently of conventional BMU activity.

COUPLING FORMATION TO RESORPTION

The overall skeletal response depends on coupling between bone resorption and formation. Osteocytes influence this balance through both matrix-derived and cell-derived signals. Growth factors released from resorbed bone matrix, including transforming growth

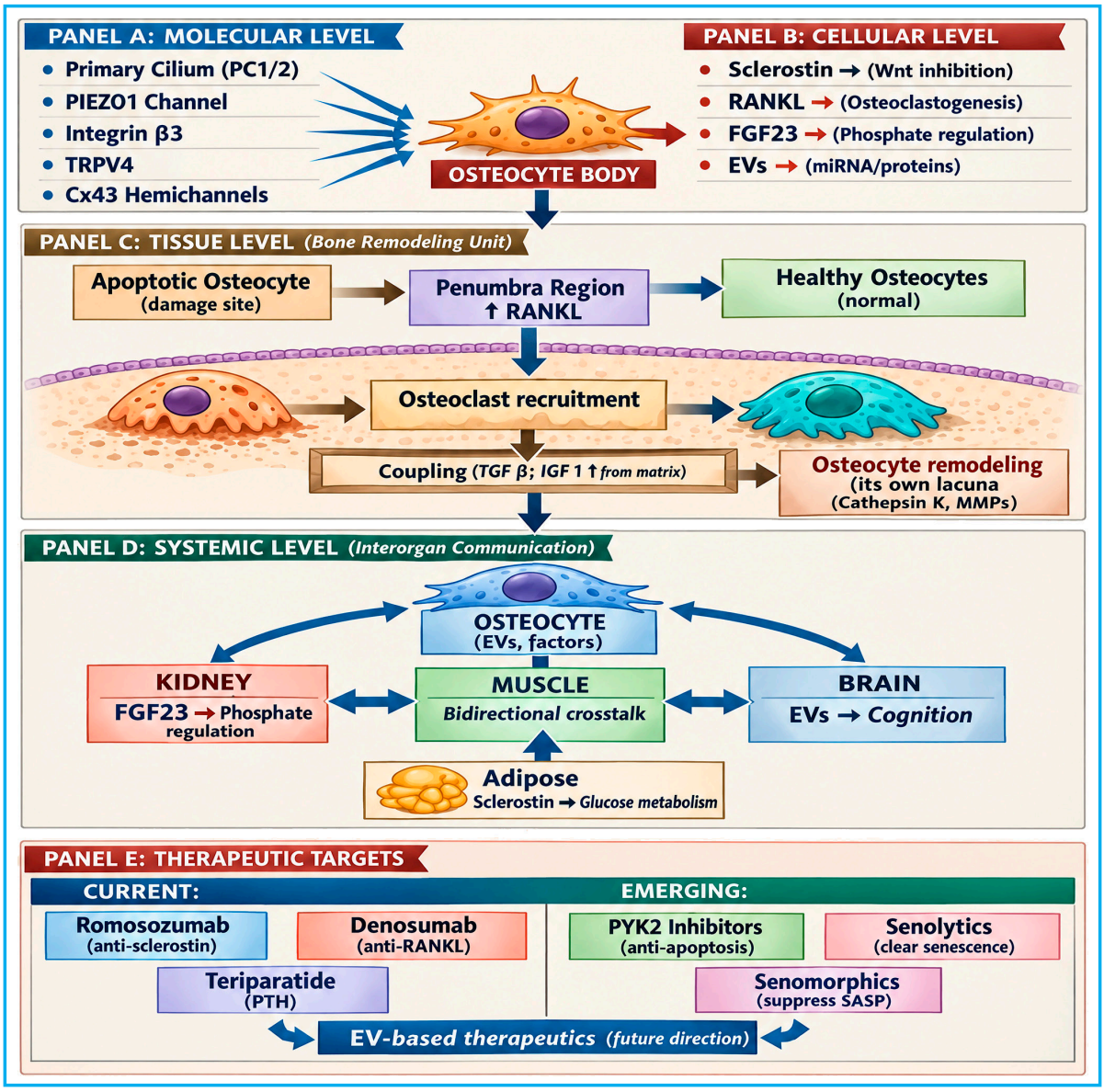


Figure 1. The osteocyte as a multiscale signalling hub. Osteocytes integrate mechanical and biochemical signals across multiple levels of organisation. Panel A illustrates molecular mechanosensors, including the primary cilium, PIEZO1 ion channels, integrin β3 attachment sites, TRPV4 channels, and connexin 43 (Cx43) hemichannels. Panel B shows cellular effector outputs: sclerostin (inhibition of Wnt signalling), RANKL (promotion of osteoclastogenesis), FGF23 (regulation of phosphate metabolism), and extracellular vesicles (EVs) carrying bioactive cargo. Panel C illustrates tissue-level coordination of bone remodelling: apoptotic osteocytes identify sites of damage, adjacent cells within the penumbra upregulate RANKL to recruit osteoclasts, and coupling factors released from the resorbed matrix recruit osteoblasts for bone formation. The inset illustrates perilacunar remodelling, whereby osteocytes locally degrade and replace the surrounding matrix. Panel D illustrates systemic interorgan communication through FGF23 (kidney), EVs (brain), and sclerostin (adipose tissue and skeletal muscle). Panel E summarises current and emerging therapeutic strategies targeting osteocyte signalling pathways. Together, these levels illustrate the central role of osteocytes in integrating skeletal and systemic physiology.

factor β (TGF-β), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and bone morphogenetic proteins (BMPs), promote osteoblast recruitment and differentiation (47). Osteocytes also contribute by producing coupling factors such as Wnt ligands and cardiotrophin-1, supporting osteoblast activity at remodelling sites (48).

AGE-RELATED REMODELLING DYSREGULATION

Ageing disrupts osteocyte-mediated coordination through two distinct but related cell fates described in the section "Cell fate decisions: apoptosis and senes-

cence as signalling events": apoptosis and senescence. Apoptosis provides targeted signals for focal remodelling, but excessive apoptosis with ageing depletes the osteocyte network. Simultaneously, the accumulation of senescent osteocytes creates broader dysfunction through SASP-associated factors that favour resorption and suppress formation (33,49). Together with structural deterioration of the LCN and an increased number of empty lacunae, these changes shift the remodelling balance towards net bone loss with ageing (50).

FUTURE DIRECTIONS: TOWARDS AN INTEGRATED OSTEOCYTE BIOLOGY

Osteocyte research is progressing from descriptive cell biology towards integrated, systems-level investigation. Having examined molecular mechanisms (section "Molecular and cellular mechanisms of osteocyte signalling"), systemic regulation (section "Osteocytes as systemic regulators"), and tissue-level remodelling (section "Osteocyte coordination of bone remodelling"), this final section considers how emerging technologies and conceptual frameworks may unify these processes into a coherent model of skeletal and systemic regulation (51,52).

New technologies now enable the investigation of osteocytes at molecular resolution while preserving their anatomical context. The central challenge is to integrate gene regulation, mechanotransduction, metabolism, and endocrine signalling into a coherent physiological framework that explains skeletal adaptation and systemic disease (53).

TECHNOLOGICAL FRONTIERS

Transcriptomic mapping

Single-cell and spatial approaches

Comprehensive transcriptomic profiling has identified more than 1000 genes that are differentially expressed in osteocytes compared with other bone cells. Although most of these genes have no previously characterised skeletal function, they may provide important insights into osteocyte-specific biology. Notably, human homologues of several of these genes are associated with monogenic skeletal disorders and complex traits, highlighting the translational relevance of investigating osteocyte-specific gene networks even when their molecular functions remain unknown (54).

Single-cell RNA sequencing is beginning to reveal osteocyte heterogeneity across maturation states and disease contexts (55). Early osteocytes near bone surfaces express higher levels of osteocalcin, RANKL, and PTHrP, whereas deeply embedded osteocytes preferentially express sclerostin (56). Sequential collagenase/ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) digestion combined with fluorescence-activated cell sorting (FACS) has enabled the isolation of viable osteocytes suitable for transcriptomic analysis, overcoming long-standing technical barriers imposed by the mineralised matrix (57). Integration of single-cell sequencing with spatial transcriptomics and computational modelling is further improving our understanding of osteocyte diversity and lacunar–canalicular organisation (58).

Epigenetic regulation remains poorly characterised. DNA methylation, histone modifications, and chromatin accessibility probably influence osteocyte differentiation and functional plasticity, but systematic profiling remains limited (55). Clarifying these mechanisms will be essential for understanding age-related changes in gene expression and susceptibility to disease.

Advanced imaging

Visualising osteocytes in action: Advances in multiphoton microscopy, tissue clearing, and reporter systems now permit high-resolution imaging of osteocytes within intact bone (55). An important advance has been the development of *in vivo* loading devices compatible with real-time imaging. Using these systems, osteocyte calcium responses have been shown to encode strain magnitude by increasing the proportion of activated cells rather than signal amplitude, supporting a binary recruitment model (59). These approaches bridge *in vitro* mechanotransduction studies and whole-bone physiology, enabling direct observation of osteocyte network behaviour under defined mechanical loading conditions.

Technical challenges remain. Osteocyte isolation requires careful validation to preserve native transcriptional states (60). Imaging fragile structures such as primary cilia within mineralised tissue remains difficult, and improved fixation and imaging protocols are needed to determine their orientation and functional relevance *in vivo* (61).

Organ-on-a-chip and *ex vivo* models

Organ-on-a-chip platforms and live imaging approaches further enable investigation of interactions among osteocytes, osteoblasts, and osteoclasts under mechanical loading (47). Future improvements may clarify the temporal sequence of cellular recruitment during remodelling and how ageing or pharmacological interventions modify activation thresholds.

FUNDAMENTAL UNRESOLVED QUESTIONS

The hierarchy of mechanosensing

Despite substantial progress, fundamental questions concerning the integration of mechanosensory pathways remain. At the cellular level, whether osteocytes function as the dominant mechanosensors *in vivo* or act in concert with other osteolineage cells remains unresolved (62). The relative contributions of fluid shear stress, matrix deformation, and substrate strain, together with the mechanisms through which different sensors integrate these stimuli, remain incompletely understood (63). The molecular basis of primary cilium-mediated mechanosensing, including possible activation of PC1/2 or TRPV4 channels, requires confirmation under physiological loading conditions (15). Advances in cell type-specific genetic tools should help clarify these mechanisms (62).

Metabolic regulation of osteocyte function

Osteocytes depend on tightly regulated glucose and amino acid metabolism to maintain survival within a hypoxic microenvironment (55). Inhibition of glucose transporter 1 reduces RANKL and osteocalcin expression, linking cellular energy metabolism to bone remodelling capacity (64). Disruption of von Hippel–Lindau protein function enhances hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) signalling and increases bone mass, highlighting the relationship between oxygen sensing and skeletal homeostasis (65). Taurine production has emerged as a modulator of sclerostin and Wnt signalling (66). Age-associated energy deficits and circadian disruption further compromise osteocyte function (67). Understanding how metabolic decline contributes to skeletal fragility remains a research priority.

The senescence–apoptosis continuum

The temporal relationship between osteocyte senescence and apoptosis remains unclear (55,49). Transcriptomic data from aged bone reveal upregulation of innate immune and inflammatory pathways, including Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) signalling (68). Whether these changes initiate senescence or occur as secondary consequences remains unresolved. Autocrine feedback loops may modulate osteocyte responsiveness, but this area remains insufficiently investigated (55). Ageing is associated with reduced expression of PTH1R, vitamin D receptor (VDR), and fibroblast growth factor receptors (FGFRs) in cortical bone, potentially attenuating hormonal responsiveness (50). The mechanisms governing receptor expression and sensitivity warrant further investigation.

Osteocyte heterogeneity and spatial organisation

The functional significance of osteocyte heterogeneity across skeletal sites, including cortical versus trabecular bone, and at different distances from the bone surface remains poorly understood. How spatial location determines signalling responses and how this organisation is established and maintained are important unanswered questions.

TRANSLATIONAL PERSPECTIVES

Targeting osteocyte signalling

Current and emerging strategies: Improved genetic tools are required to validate osteocyte-specific therapeutic targets while minimising off-target expression (55). PYK2 inhibition shows promise for preventing glucocorticoid-induced bone loss in preclinical models (53). Bone-targeted modulation of pathways such as Notch may provide skeletal specificity while limiting systemic toxicity (55).

The therapeutic success of agents targeting osteocyte-derived signals highlights the central role of these cells in bone remodelling. Romosozumab demonstrates that inhibition of an osteocyte-derived signal can simultaneously increase bone formation and decrease resorption (51). Denosumab effectively inhibits RANKL-mediated resorption but does not distinguish between cellular sources of RANKL. Whether selective targeting of osteocyte-derived RANKL could offer advantages in preserving bone formation remains an open question (51). Teriparatide promotes bone formation partly by suppressing osteocyte sclerostin expression, illustrating how established therapies also act through osteocyte-mediated pathways (52).

Senolytics and senomorphics

Senolytic therapies, which eliminate senescent cells, and senomorphic agents, which suppress the SASP, have prevented age-related and radiation-induced bone loss in mice (49). However, the extent to which these approaches selectively target osteocytes remains uncertain (69).

Cancer and the osteocyte niche

In oncology, tumour–osteocyte interactions increase sclerostin expression and shift the RANKL/osteoprotegerin (OPG) ratio towards bone resorption (22). An-

tisclerostin therapy may interrupt this cycle, although further investigation is required to determine whether its benefits arise exclusively from modulation of the tumour microenvironment.

Osteocytes as endocrine therapeutic targets

Establishing causal relationships between osteocyte-derived factors, including FGF23 and sclerostin, and systemic metabolic diseases will require interventional studies in humans (55). Emerging evidence that osteocyte-derived EVs influence distant organs highlights the importance of understanding bone as an endocrine regulator of whole-body homeostasis (47). Pathways regulating perilacunar remodelling are being investigated as potential therapeutic targets for conditions requiring rapid calcium mobilisation. Furthermore, recognition of EV-mediated osteocyte communication opens up potential avenues for targeted therapeutic delivery to the osteocyte network, although these applications remain speculative (26).

TOWARDS A QUANTITATIVE SYSTEMS FRAMEWORK

Enhanced Wnt/β-catenin signalling in osteocytes increases mineral apposition in craniofacial bone, whereas excessive activation promotes lacunar mineralisation, illustrating how signalling intensity can determine divergent biological outcomes (70).

Future progress will require quantitative frameworks integrating mechanotransduction, gene regulation, metabolism, and endocrine signalling across skeletal sites. The next phase of osteocyte research should combine single-cell and spatial technologies with functional validation in genetic models and human tissues. Only through this integration can osteocyte-targeted therapies progress from experimental promise to clinical application.

CONCLUSIONS

Osteocytes have emerged as major regulators of skeletal physiology, but their influence extends far beyond bone remodelling. Three overarching principles can be identified from the current literature.

- First, osteocyte signalling operates across multiple scales, from the nanoscale organisation of mechanosensors along dendritic processes (section "Molecular and cellular mechanisms of osteocyte signalling"), through tissue-level coordination of remodelling units (section "Osteocyte coordination of bone remodelling"), to systemic endocrine effects on mineral metabolism and distant organs (section "Osteocytes as systemic regulators").
- Second, osteocyte functions are context-dependent and heterogeneous. The same cell that suppresses bone formation through sclerostin under unloading conditions can promote formation when mechanically stimulated. Meanwhile, neighbouring osteocytes may undergo apoptosis or senescence, thereby influencing the local remodelling environment. This heterogeneity, increasingly revealed by emerging transcriptomic technologies (section "Future directions: towards an integrated osteocyte biology"), challenges the traditional view of osteocytes as a uniform cell population.
- Third, therapeutic targeting of osteocyte pathways has already transformed osteoporosis management, but realising the full potential of these cells will require moving beyond approaches directed at individual molecules. The success of romosozumab demonstrates that modulation of osteocyte-derived signals can simultaneously promote bone formation and inhibit resorption, representing an important advance in osteocyte-targeted treatment.

The next decade will determine whether advances in understanding osteocyte heterogeneity, mechanotransduction hierarchies, and systemic communication can be translated into therapies that prevent age-related bone loss, attenuate cancer treatment-related skeletal damage, and exploit osteocyte-derived EVs for targeted drug delivery.

Meeting these challenges will require the integrated, multiscale approach outlined in this review, recognising osteocytes not as isolated cells but as central components of a dynamic network connecting the skeleton to the entire organism.

REFERENCES

1. Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, Noguchi T, Mizoguchi I. The osteocyte and its osteoclastogenic potential. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1121727. DOI: 10.3389/fendo.2023.1121727
2. Yuze M, Hu J, Jun L, Cheng X, Tianwen X, Junqiang Z. Osteocytes function as biomechanical signaling hubs bridging mechanical stress sensing and systemic adaptation. Front Physiol 2025;16:1629273. DOI: 10.3389/fphys.2025.1629273
3. Buck HV, Stains JP. Osteocyte-mediated mechanical response controls osteoblast differentiation and function. Front Physiol 2024;11;15:1364694. DOI: 10.3389/fphys.2024.1364694
4. Imel EA, Biggin A, Schindeler A, Munns CF. FGF23, Hypophosphatemia, and Emerging Treatments. JBMR Plus 2019;3(8):e10190. DOI: 10.1002/jbm4.10190

5. Ru JY, Wang YF. Osteocyte apoptosis: the roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases. Cell Death Dis 2020;11(10):846. DOI: 10.1038/s41419-020-03059-8
6. Choi JUA, Kijas AW, Lauko J, Rowan AE. The Mechanosensory Role of Osteocytes and Implications for Bone Health and Disease States. Front Cell Dev Biol 2022;9:770143. DOI: 10.3389/fcell.2021.770143
7. Bonewald LF. The amazing osteocyte. J Bone Miner Res 2011;26(2):229-38. DOI: 10.1002/jbmr.320
8. Dole NS, Yee CS, Schurman CA, Dallas SL, Alliston T. Assessment of Osteocytes: Techniques for Studying Morphological and Molecular Changes Associated with Perilacunar/Canalicular Remodeling of the Bone Matrix. Methods Mol Biol 2021;2230:303-23. DOI: 10.1007/978-1-0716-1028-2_17
9. Merife AB, Poudel A, Polshikova A, Geffert Z, Horton JA, Aksh MMH, et al. 3D Osteocyte Networks under Pulsatile Unidirectional Fluid Flow Stimuli (PUFFS). ACS Biomater Sci Eng 2025;11(10):6216-33. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.5c00730
10. Moorer MC, Stains JP. Connexin43 and the intercellular signaling network regulating skeletal remodeling. Curr Osteoporos Rep 2017;15(1):24-31. DOI: 10.1007/s11914-017-0345-4
11. Hua R, Zhang J, Riquelme MA, Jiang JX. Connexin Gap Junctions and Hemichannels Link Oxidative Stress to Skeletal Physiology and Pathology. Curr Osteoporos Rep 2021;19(1):66-74. DOI: 10.1007/s11914-020-00645-9
12. Xu H, Gu S, Riquelme MA, Burra S, Callaway D, Cheng H, et al. Connexin 43 channels are essential for normal bone structure and osteocyte viability. J Bone Miner Res 2015;30(3):436-48. DOI: 10.1002/jbmr.2374
13. Batra N, Burra S, Siller-Jackson AJ, Gu S, Xia X, Weber GF, et al. Mechanical stress-activated integrin α5β1 induces opening of connexin 43 hemichannels. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109(9):3359-64. DOI: 10.1073/pnas.1115967109
14. Cabahug-Zuckerman P, Frikha-Benayed D, Majeska RJ, Thi MM, Spray DC, Weinbaum S, et al. Potential role for a specialized β3 integrin-based structure on osteocyte processes in bone mechanosensation. J Orthop Res 2018;36(2):642-52. DOI: 10.1002/jor.23792
15. Temiyasathit S, Jacobs CR. Osteocyte primary cilium and its role in bone mechanotransduction. Ann N Y Acad Sci 2010;1192:422-8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05243.x
16. Wu D, Ganatos P, Spray DC, Weinbaum S. On the electrophysiological response of bone cells using a Stokesian fluid stimulus probe for flow-activated ion channels. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(29):12096-101. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2011.03.034
17. Sasaki F, Hayashi M, Mouri Y, Nakamura S, Adachi T, Nakashima T. Mechanotransduction via the Piezo1-Akt pathway underlies Sost suppression in osteocytes. Biochem Biophys Res Commun 2020;521(3):806-13. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.174
18. Zhou T, Gao B, Fan Y, Liu Y, Feng S, Cong Q, et al. Piezo1/2 mediate mechanotransduction essential for bone formation through concerted activation of NFAT-YAP1-β-catenin. eLife 2020;9:e52779. DOI: 10.7554/eLife.52779
19. Takács R, Kovács P, Ebeid RA, Almássy J, Fodor J, Duzca L, et al. Ca^{2+}-Activated K^+ Channels in Progenitor Cells of Musculoskeletal Tissues: A Narrative Review. Int J Mol Sci 2023;24(7):6796. DOI: 10.3390/ijms24076796
20. Maycas M, McAndrews KA, Sato AY, Pellegrini GG, Brown DM, Allen MR, et al. PTHrP-derived peptides restore bone mass and strength in diabetic mice: Additive effect of mechanical loading. J Bone Miner Res. 2017;32(3):486-97. DOI: 10.1002/jbmr.3007
21. You L, Temiyasathit S, Lee P, Kim CH, Tummala P, Yao W, et al. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. Bone 2008;42(1):172-9. DOI: 10.1016/j.bone.2007.09.047
22. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. Bone 2017;96:29-37. DOI: 10.1016/j.bone.2016.10.007
23. Kegelman CD, Coulombe JC, Jordan KM, Horan DJ, Qin L, Robling AG, et al. YAP and TAZ Mediate Osteocyte Perilacunar/Canalicular Remodeling. J Bone Miner Res 2020;35(1):196-210. DOI: 10.1002/jbmr.3876
24. Meng X, Zhu Y, Tan H, Daraqel B, Ming Y, Li X, et al. The cytoskeleton dynamics-dependent LINC complex in periodontal ligament stem cells transmits mechanical stress to the nuclear envelope and promotes YAP nuclear translocation. Stem Cell Res Ther 2024;15(1):284. DOI: 10.1186/s13287-024-03884-0
25. Stegen S, Devignes CS, Torrekens S, Van Looveren R, Carmeliet P, Carmeliet G. Glutamine Metabolism in Osteoprogenitors Is Required for Bone Mass Accrual and PTH-Induced Bone Anabolism in Male Mice. J Bone Miner Res 2021;36(3):604-16. DOI: 10.1002/jbmr.4219
26. Liu N, Ma Y, Gong W, Shao X, Shi T, Li L, et al. Osteocyte-derived extracellular vesicles mediate the bone-to-cartilage crosstalk and promote osteoarthritis progression. Nat Commun 2025;16(1):4746. DOI: 10.1038/s41467-025-59861-5
27. Ding P, Gao C, Zhou J, Mei J, Li G, Liu D, et al. Mitochondria from osteolineage cells regulate myeloid cell-mediated bone resorption. Nat Commun 2024;15(1):5094. DOI: 10.1038/s41467-024-49159-3
28. Erben RG. Pleiotropic Actions of FGF23. Toxicol Pathol 2017;45(7):904-10. DOI: 10.1177/0192623317737469
29. Fukumoto S. FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia: diagnosis and new treatment. J Mol Endocrinol 2021;66(2):R57-R65. DOI: 10.1530/JME-20-0089
30. Oh H, Park SY, Cho W, El-Aty AMA, Hacimuftouglu A, Kwon CH, et al. Sclerostin aggravates insulin signaling in skeletal muscle and hepatic steatosis via upregulation of ER stress by mTOR-mediated inhibition of autophagy under hyperlipidemic conditions. J Cell Physiol 2022;237(11):4226-37. DOI: 10.1002/jcp.30873
31. Baroi S, Czernik PJ, Chougule A, Griffin PR, Lecka-Czernik B. PPARG in osteocytes controls sclerostin expression, bone mass, marrow adiposity and mediates TZD-induced bone loss. Bone 2021;147:115913. DOI: 10.1016/j.bone.2021.115913
32. Bonewald LF. The Role of the Osteocyte in Bone and Nonbone Disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2017;46(1):1-18. DOI: 10.1016/j.ecl.2016.09.003
33. Shakeri A, Adanty C. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: A review. J Popul Ther Clin Pharmacol 2020;27(1):e25-e31. DOI: 10.15586/jptcp.v27i1.655
34. Eckhardt BA, Rowsey JL, Thicke BS, Fraser DG, O'Grady KL, Bondar OP, et al. Accelerated osteocyte senescence and skeletal fragility in mice with type 2 diabetes. JCI Insight 2020;5(9):e135236. DOI: 10.1172/jci.insight.135236
35. Kassem A, Henning P, Lundberg P, Souza PP, Lindholm C, Lerner UH. Porphyromonas gingivalis Stimulates Bone Resorption by

Enhancing RANKL (Receptor Activator of NF-κB Ligand) through Activation of Toll-like Receptor 2 in Osteoblasts. J Biol Chem 2015;290(33):20147-58. DOI: 10.1074/jbc.M115.655787
36. Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. Bone Res 2022;10(1):48. DOI: 10.1038/s41413-022-00219-8
37. Heveran CM, Boerckel JD. Osteocyte Remodeling of the Lacunar-Canalicular System: What's in a Name? Curr Osteoporos Rep 2023;21(1):11-20. DOI: 10.1007/s11914-022-00766-3
38. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. J Musculoskelet Neuronal Interact 2020;20(3):347-71.
39. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. Nat Med 2011;17(10):1235-41. DOI: 10.1038/nm.2448
40. Kennedy OD, Herman BC, Laudier DM, Majeska RJ, Sun HB, Schaffler MB. Activation of resorption in fatigue-loaded bone involves both apoptosis and active pro-osteoclastogenic signaling by distinct osteocyte populations. Bone 2012;50(5):1115-22. DOI: 10.1016/j.bone.2012.01.025
41. Nguyen VL, Lee KB, Moon YJ. Parathyroid Hormone as a Modulator of Skeletal Muscle: Insights into Bone-Muscle and Nerve-Muscle Interactions. Int J Mol Sci 2025;26(15):7060. DOI: 10.3390/ijms26157060
42. Shahid H, Morya VK, Noh KC. Sclerostin's role in bone-muscle crosstalk and osteoporosis pathogenesis. Osteoporos Sarcopenia 2025;11(3):69-82. DOI: 10.1016/j.afos.2025.06.004
43. Creecy A, Damrath JG, Wallace JM. Control of Bone Matrix Properties by Osteocytes. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;11:578477. DOI: 10.3389/fendo.2020.578477
44. Robbins PD, Jurk D, Khosla S, Kirkland JL, LeBrasseur N, Miller JD, et al. Senolytic Drugs: Reducing Senescent Cell Viability to Extend Health Span. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2021;61:779-803. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-050120-105018
45. Borggaard XG, Nielsen MH, Delaisse JM, Andreasen CM, Andersen TL. Spatial Organization of Osteoclastic Coupling Factors and Their Receptors at Human Bone Remodeling Sites. Front Mol Biosci 2022;9:896841. DOI: 10.3389/fmolb.2022.896841
46. Wu Y, Gan D, Liu Z, Qiu D, Tan G, Xu Z, et al. Osteocytes: master orchestrators of skeletal homeostasis, remodeling, and osteoporosis pathogenesis. Front Cell Dev Biol 2025;13:1670716. DOI: 10.3389/fcell.2025.1670716
47. Amarasekara DS, Kim S, Rho J. Regulation of Osteoblast Differentiation by Cytokine Networks. Int J Mol Sci 2021;22(6):2851. DOI: 10.3390/ijms22062851
48. Farr JN, Kaur J, Doolittle ML, Khosla S. Osteocyte Cellular Senescence. Curr Osteoporos Rep 2020;18(5):559-67. DOI: 10.1007/s11914-020-00619-x
49. Yılmaz D, Marques FC, Gregorio L, Schlatter J, Gehre C, Pararajasingam T, et al. Age- and sex-specific deterioration on bone and osteocyte lacuno-canalicular network in a mouse model of premature aging. Bone Res 2025;13(1):55. DOI: 10.1038/s41413-025-00428-x
50. Sobue Y, Kosugiyama H, Asai S, Ogawa Y, Yoneda M, Maruyama K, et al. A randomized controlled trial comparing romosozumab and denosumab in elderly women with primary osteoporosis and knee osteoarthritis. Sci Rep 2025;15(1):22441. DOI: 10.1038/s41598-025-05187-7
51. Ikeda T, Kaji H, Tamura Y, Akagi M. Once-weekly teriparatide reduces serum sclerostin levels in postmenopausal women with osteoprosis. J Orthop Sci 2019;24(3):532-8. DOI: 10.1016/j.jos.2018.10.028
52. Sharma S, Kulkarni C, Verma NK, Srivastava S, Babu R, Ghosh A, et al. Human sclerostin-inspired short peptides reverse osteoporosis and suppress joint degeneration in osteoarthritis via opposing Wnt pathways. Biomed Pharmacother 2025;191:118501. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118501
53. Kumari R, Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. Front Cell Dev Biol 2021;9:645593. DOI: 10.3389/fcell.2021.645593
54. Youlten SE, Kemp JP, Logan JG, Ghirardello EJ, Sergio CM, Dack MRG, et al. Osteocyte transcriptome mapping identifies a molecular landscape controlling skeletal homeostasis and susceptibility to skeletal disease. Nat Commun 2021;12(1):2444. DOI: 10.1038/s41467-021-22517-1
55. Yoshioka H, Okita S, Nakano M, Minamizaki T, Nubukiyo A, Sotomaru Y, et al. Single-Cell RNA-Sequencing Reveals the Breadth of Osteoblast Heterogeneity. JBMR Plus 2021;5(6):e10496. DOI: 10.1002/jbm4.10496
56. Sato AY, Richardson D, Cregor M, Davis HM, Au ED, McAndrews K, et al. Glucocorticoids Induce Bone and Muscle Atrophy by Tissue-Specific Mechanisms Upstream of E3 Ubiquitin Ligases. Endocrinology 2017;158(3):664-77. DOI: 10.1210/en.2016-1779
57. Zhang C, van Essen HW, Sie D, Micha D, Pals G, Nulend JK, et al. Mapping the Response of Human Osteocytes in Native Matrix to Mechanical Loading Using RNA Sequencing. JBMR Plus 2023;7(4):e10721. DOI: 10.1002/jbm4.10721
58. Wang H, He X, Ma M, Dou T, Wei Y, Rux D, et al. Integrating spatial and single-cell transcriptomics to characterize mouse long bone fracture healing process. Commun Biol 2025;8(1):887. DOI: 10.1038/s42003-025-08316-0
59. Lewis KJ, Frikha-Benayed D, Louie J, Stephen S, Spray DC, Thi MM, et al. Osteocyte calcium signals encode strain magnitude and loading frequency in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2017;114(44):11775-80. DOI: 10.1073/pnas.1707863114
60. Li J, Huang S, Chen H. Advances in Imaging Techniques for Mammalian/Human Ciliated Cell's Cilia: Insights into Structure, Function, and Dynamics. Biology (Basel) 2025;14(5):521. DOI: 10.3390/biology14050521
61. Ouyang X, Ma Q, Zhou C, Tang J, Li M, Qing J, et al. Natural bioactive products in the regulation of bone metabolism and regeneration. Front Pharmacol 2025;16:1683279. DOI: 10.3389/fphar.2025.1683279
62. Li X, Kordsmeier J, Xiong J. New Advances in Osteocyte Mechanotransduction. Curr Osteoporos Rep 2021;19(1):101-6. DOI: 10.1007/s11914-020-00650-y
63. Maycas M, Esbrit P, Gortázar AR. Molecular mechanisms in bone mechanotransduction. Histol Histopathol 2017;32(8):751-60. DOI: 10.14670/HH-11-858
64. Takeno A, Kanazawa I, Notsu M, Tanaka KI, Sugimoto T. Glucose uptake inhibition decreases expressions of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) and osteocalcin in osteocytic MLO-Y4-A2 cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 2018;314(2):E115-E123. DOI: 10.1152/ajpendo.00159.2017
65. Loots GG, Robling AG, Chang JC, Murugesh DK, Bajwa J, Carlisle C, et al. Vhl deficiency in osteocytes produces high bone mass and hematopoietic defects. Bone 2018;116:307-14. DOI: 10.1016/j.bone.2018.08.022

66. Prideaux M, Kitase Y, Kimble M, O'Connell TM, Bonewald LF. Taurine, an osteocyte metabolite, protects against oxidative stress-induced cell death and decreases inhibitors of the Wnt/β-catenin signaling pathway. Bone 2020;137:115374. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115374
67. Bartke A, Brannan S, Hascup E, Hascup K, Darcy J. Energy Metabolism and Aging. World J Mens Health 2021;39(2):222-32. DOI: 10.5534/wjmh.200112
68. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. Drugs 2017;77(5):521-46. DOI: 10.1007/s40265-017-0701-9
69. Chandra A, Lagnado AB, Farr JN, Doolittle M, Tchkonia T, Kirkland JL, et al. Targeted clearance of p21- but not p16-positive senescent cells prevents radiation-induced osteoporosis and increased marrow adiposity. Aging Cell 2022;21(5):e13602. DOI: 10.1111/acel.13602
70. Cuevas PL, Aellos F, Dawid IM, Helms JA. Wnt/β-Catenin Signaling in Craniomaxillofacial Osteocytes. Curr Osteoporos Rep 2023;21(2):228-40. DOI: 10.1007/s11914-023-00775-w

ARÁN

ROMM
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Nota Clínica

Osteoporosis precoz en un paciente con síndrome KBG

Javier Queipo Menéndez[1], M.ª Carmen Ramos Barrón[2,3], M.ª Esther Laguna Bercero[4,5], Ana I. Vega Pajares[6], José A. Riancho[3,5,6]

Servicios de [1]Medicina Interna; [4]Traumatología y Ortopedia, [6]Unidad de Genética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. [2]Centro de Salud Camargo Costa. Camargo, Cantabria. [3]Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander. [5]Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander

Resumen

Introducción: el síndrome KBG, causado por variantes patogénicas en *ANKRD11*, es un trastorno genético infrecuente con afectación neurológica y esquelética variable. Aunque las anomalías óseas forman parte de su espectro fenotípico, la osteoporosis precoz con fracturas por fragilidad en adultos está escasamente documentada.

Caso clínico: varón de 40 años que presentó una fractura de cadera tras caída desde su propia altura. La evaluación densitométrica mostró una osteoporosis grave (Z-*score* en el cuello femoral de -2,7), sin que se detectaran causas secundarias. La coexistencia de rasgos dismórficos craneofaciales, epilepsia infantil, alteraciones vertebrales y rendimiento cognitivo límite motivó la solicitud de estudio genético. El análisis de exoma completo identificó una variante patogénica de novo en heterocigosis en *ANKRD11* (c.1285_1286del), que confirmó el diagnóstico de síndrome KBG. Se instauró tratamiento con bisfosfonatos y vitamina D.

Discusión: este caso sugiere que la osteoporosis podría constituir una manifestación infradiagnosticada del síndrome KBG, con implicaciones para el cribado y el manejo clínico de estos pacientes.

Palabras clave:
Síndrome KBG.
Osteoporosis precoz.
Fractura de cadera.

Recibido: 05/05/2026 • Aceptado: 26/05/2026

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Queipo Menéndez J, Ramos Barrón MC, Laguna Bercero ME, Vega Pajares AI, Riancho JA. Osteoporosis precoz en un paciente con síndrome KBG. Rev Osteoporos Metab Miner 2026;18(4):187-190

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00116

Correspondencia:
Javier Queipo Menéndez. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avenida de Valdecilla, s/n. 39008 Santander
e-mail: queipomenendezj@gmail.com

©Copyright 2026 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El síndrome KBG (OMIM 148050) es una enfermedad genética infrecuente causada por variantes patogénicas en *ANKRD11* (Ankyrin Repeat Domain Containing 11), gen que codifica una proteína nuclear esencial para la regulación transcripcional, la remodelación de la cromatina y el desarrollo neurológico y esquelético (1-3). Su fenotipo característico incluye dismorfismo craneofacial, retraso del desarrollo, macrodoncia, epilepsia infantil, alteraciones del comportamiento y anomalías vertebrales y costales (1,2). La herencia sigue un patrón autosómico dominante, pero la mayoría de los casos se deben a una mutación *de novo* (4). Aunque las alteraciones esqueléticas forman parte del espectro clínico, la osteoporosis precoz con fracturas por fragilidad constituye una manifestación excepcional, con pocos casos descritos en la literatura. Comunicamos el caso de un adulto joven con osteoporosis grave y fractura de cadera como forma de presentación de un síndrome KBG no diagnosticado previamente.

CASO CLÍNICO

Varón de 40 años, sin antecedentes familiares relevantes ni exposición a tóxicos. Había presentado epilepsia infantil, por lo que recibió valproato hasta los 9 años. Posteriormente no había tenido crisis, a pesar de no recibir tratamiento anticomicial. Presentaba antecedentes de estrabismo, cifosis dorsal en la adolescencia que precisó corsé y dificultades cognitivas leves. No presentaba trastornos endocrinos o gastrointestinales y no recibía otros tratamientos osteopenizantes.

Tras una caída desde su propia altura, presentó una fractura subcapital de la cadera izquierda que requirió osteosíntesis. A raíz de esto, fue derivado a la Unidad de Metabolismo Óseo para valoración de posible osteoporosis. En la exploración física destacaba macrodoncia con incisivos grandes (Fig. 1), paladar ojival, lengua con surco central prominente, lentigos en la espalda, discreta cifosis dorsal y micropene, junto con un rendimiento cognitivo límite y ligera disartria. El resto de la exploración era normal, sin adenopatías, bocio, visceromegalias u otras alteraciones.

La densitometría ósea mostró valores consistentemente bajos: los índices Z eran de -2,5 en la columna lumbar; -2,7 en el cuello femoral y -1,7 en la cadera total (índices T -2,6 en la columna; -2,7 en el cuello del fémur y -1,9 en la cadera total), con TBS de 1,228. La analítica general y la encaminada a descartar causas secundarias de osteoporosis (función renal y hepática, PTH, TSH, 25-OH-vitamina D, LH, testosterona, SHBG, proteinograma, cadenas ligeras, proteinuria de Bence Jones, calcio sérico, calciuria, triptasa y anticuerpos antitransglutaminasa) fueron normales.

La combinación de anomalías craneofaciales, antecedente de epilepsia infantil, cifosis y leve discapacidad intelectual orientó hacia un posible síndrome



Figura 1. Macrodoncia con incisivos desproporcionadamente anchos.

genético subyacente. Se solicitó un análisis de exoma completo, que identificó una variante patogénica/probablemente patogénica en heterocigosis en *ANKRD11* (c.1285_1286del, p.Ser429Glyfs*8). La deleción de 2 nucleótidos provoca una alteración en el marco de lectura y la aparición de un codón de terminación prematura, por lo que afecta notablemente la función de la proteína. Esta variante no está presente en la población general, pero ha sido incluida en dos ocasiones en la base de datos Clinvar como patogénica o probablemente patogénica. Ninguno de los progenitores presentaba la variante, por lo que presumiblemente era *de novo*. Tras la confirmación molecular del diagnóstico, se inició tratamiento con alendronato semanal y suplementación con vitamina D.

DISCUSIÓN

El síndrome KBG se describió por primera vez en 1975 (1) y actualmente se reconoce como consecuencia de la haploinsuficiencia de *ANKRD11*, con un amplio espectro fenotípico esquelético, que incluye cifosis, escoliosis, braquidactilia y retraso en la edad ósea, entre otras alteraciones (2,3,5). Sin embargo, la osteoporosis precoz y las fracturas por fragilidad son infrecuentes en este síndrome y están escasamente representadas en las series de casos de mayor tamaño (6). En la literatura solo hemos encontrado tres casos que establecen una posible asociación entre alteraciones en *ANKRD11* y una disminución marcada de la masa ósea. El primero corresponde a una niña con una microduplicación 16q24.3 que incluía *ANKRD11*, quien presentó una fractura femoral por traumatismo mínimo y una densitometría gravemente reducida, con Z-*scores* de hasta -8,4 el en fémur (7). Un segundo caso aparece en una cohorte de 25 pacientes con KBG confirmados genéticamente, donde uno de ellos desarrolló osteopenia progresiva que evolucionó a osteoporosis en la adolescencia-adultez temprana, con afectación densitométrica axial y periférica (8). El tercer caso procede de un estudio reciente en adultos con KBG, donde un paciente fue diagnosticado de osteoporosis a los 19 años, lo que refuerza la posibilidad de una pérdida ósea prematura en este síndrome (9).

La fisiopatología de la fragilidad ósea en el síndrome KBG no está completamente aclarada. No obstante, en el modelo murino heterocigoto *Ankrd11-Yoda* se observó una masa ósea reducida, alteraciones en la mineralización y deformidades vertebrales (10). A nivel molecular, ANKRD11 actúa como corregulador de RUNX2, factor clave en la diferenciación osteoblástica, modula vías dependientes de p53 y participa en complejos de acetilación y desacetilación como HDAC3, esenciales para la transcripción de genes osteogénicos (3,11). Además, algunos estudios recientes sugieren que la haploinsuficiencia del gen podría alterar la maduración condrocitaria en la placa de crecimiento, que comprete la microarquitectura trabecular en etapas tempranas del desarrollo óseo (12). Refuerza esta hipótesis que en nuestro caso se analizó un exoma completo que no detectó variantes patogénicas adicionales en genes relacionados con el metabolismo óseo. No obstante, esta técnica presenta limitaciones, ya que no permite descartar variantes en regiones no codificantes ni alteraciones estructurales complejas, y la interpretación de variantes de significado incierto sigue siendo limitada.

En conjunto, nuestro paciente representa uno de los casos mejor documentados de osteoporosis precoz asociada a síndrome KBG en la edad adulta. La ausencia de factores secundarios, la presencia de una variante patogénica *de novo* en *ANKRD11* y la fractura de cadera a edad temprana fortalecen la hipótesis de que la fragilidad ósea podría constituir una manifestación infradiagnosticada del síndrome, con implicaciones relevantes para el cribado y seguimiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrmann J, Pallister PD, Tiddy W, Opitz JM. The KBG syndrome-a syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies. Birth Defects Orig Artic Ser 1975;11(5):7-18.
2. Low K, Ashraf T, Canham N, Clayton-Smith J, Deshpande C, Donaldson A, et al. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. Am J Med Genet A 2016;170(11):2835-46. DOI: 10.1002/ajmg.a.37842
3. Sirmaci A, Spiliopoulos M, Brancati F, Powell E, Duman D, Abrams A, et al. Mutations in ANKRD11 cause KBG syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and macrodontia. Am J Hum Genet 2011;89(2):289-94. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.06.007
4. Parenti I, Mallozzi MB, Hüning I, Gervasini C, Kuechler A, Agolini E, et al. ANKRD11 variants: KBG syndrome and beyond. Clin Genet 2021;100(2):187-200. DOI: 10.1111/cge.13977
5. Peluso F, Caraffi SG, Contrò G, Valeri L, Napoli M, Carboni G, et al. Deep phenotyping of the neuroimaging and skeletal features in KBG syndrome: a study of 53 patients and review of the literature. J Med Genet 2023;60(12):1224-34. DOI: 10.1136/jmg-2023-109141
6. Martínez-Cayuelas E, Blanco-Kelly F, López-Grondona F, Swafiri ST, López-Rodríguez R, Losada-Del Pozo R, et al. Clinical description, molecular delineation and genotype-phenotype correlation in 340 patients with KBG syndrome: addition of 67 new patients. J Med Genet 2023;60(7):644-54. DOI: 10.1136/jmg-2022-108632
7. Bucerzan S, Miclea D, Lazea C, Asavoaie C, Kulcsar A, Grigorescu-Sido P. 16q24.3 microduplication in a patient with developmental delay, intellectual disability, short stature, and nonspecific dysmorphic features: case report and review of the literature. Front Pediatr 2020;8:390. DOI: 10.3389/fped.2020.00390

8. Guo L, Park J, Yi E, Marchi E, Hsieh TC, Kibalnyk Y, et al. KBG syndrome: videoconferencing and use of artificial intelligence driven facial phenotyping in 25 new patients. Eur J Hum Genet 2022;30(11):1244-54. DOI: 10.1038/s41431-022-01171-1
9. Bayat A, Grimes H, De Boer E, Herlin MK, Dahl RS, Lund ICB, et al. Natural history of adults with KBG syndrome: a physician-reported experience. Genet Med 2024;26(8):101170. DOI: 10.1016/j.gim.2024.101170
10. Barbaric I, Perry MJ, Dear TN, Rodrigues da Costa A, Salopek D, Marusic A, et al. An ENU-induced mutation in the Ankrd11 gene results in an osteopenia-like phenotype in the mouse mutant Yoda. Physiol Genomics 2008;32(3):311-21. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00116.2007
11. Roth DM, Baddam P, Lin H, Vidal-García M, Aponte JD, De Souza ST, et al. The chromatin regulator Ankrd11 controls palate and cranial bone development. Front Cell Dev Biol 2021;9:645386. DOI: 10.3389/fcell.2021.645386
12. He D, Zhang M, Li Y, Liu F, Ban B. Insights into the ANKRD11 variants and short-stature phenotype through literature review and ClinVar database search. Orphanet J Rare Dis 2024;19(1):292. DOI: 10.1186/s13023-024-03301-y