



## Investigación original | Farmacia y Farmacología Clínica

## Denosumab y el riesgo de diabetes en pacientes tratados por osteoporosis

Huei-Kai Huang, MD; Albert Tzu-Ming Chuang, PharmD; Tzu-Chi Liao, MS; Shih-Chieh Shao, PhD; Peter Pin-Sung Liu, MS; Yu-Kang Tu, PhD; Edward Chia-Cheng Lai, PhD

## Abstracto

**IMPORTANCIA** Denosumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el ligando activador del receptor del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL), es un medicamento antirresortivo ampliamente utilizado para el tratamiento de la osteoporosis. Estudios preclínicos recientes indican que la inhibición de la señalización de RANKL mejora la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa y la proliferación de células  $\beta$ , lo que sugiere que denosumab puede mejorar la homeostasis de la glucosa; sin embargo, aún no está claro si denosumab reduce el riesgo de diabetes incidente.

**OBJETIVO** Evaluar si el uso de denosumab se asocia con un menor riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con osteoporosis.

**DISEÑO, AMBIENTE Y PARTICIPANTES** Este estudio de cohorte a nivel nacional, emparejado por puntuación de propensión, utilizó datos administrativos de la Base de Datos Nacional de Investigación sobre Seguros de Salud de Taiwán. Se incluyeron pacientes adultos que recibieron denosumab para el tratamiento de la osteoporosis en Taiwán entre 2012 y 2019. Para eliminar el sesgo inherente de confusión por indicación, los pacientes se clasificaron en un grupo de tratamiento (34 255 pacientes que iniciaron el tratamiento con denosumab y lo cumplieron) y un grupo de comparación (34 255 pacientes que iniciaron el tratamiento con denosumab pero lo suspendieron después de la dosis inicial.) según el estado de administración de la segunda dosis de denosumab. Se realizó un emparejamiento por puntuación de propensión para equilibrar las características de los pacientes y controlar los factores de confusión.

**EXPOSICIÓN** Tratamiento con denosumab.

**PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS** El resultado primario fue la diabetes incidente que requirió tratamiento con fármacos antidiabéticos. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar el índice de riesgo (HR) para la diabetes incidente. Los datos se analizaron del 1 de enero al 30 de noviembre de 2023.

**RESULTADOS** Después del emparejamiento por puntuación de propensión, se incluyeron 68.510 pacientes (edad media [DE], 77,7 [9,8] años; 57.762 [84,3%] mujeres). Durante un seguimiento medio (DE) de 1,9 (1,6) años, 2016 pacientes desarrollaron diabetes en el grupo de tratamiento y 3220 desarrollaron diabetes en el grupo de comparación (tasa de incidencia, 35,9 frente a 43,6 por 1000 personas-año). En comparación con el grupo de comparación, el tratamiento con denosumab se asoció con un menor riesgo de diabetes incidente (HR, 0,84; IC del 95 %, 0,78-0,90). Varios análisis de sensibilidad también demostraron resultados similares de menor riesgo de diabetes asociado con el tratamiento con denosumab.

**CONCLUSIONES Y RELEVANCIA** Los resultados de este estudio de cohorte que indican que el tratamiento con denosumab se asoció con un menor riesgo de diabetes incidente pueden ayudar a los médicos a elegir un medicamento antiosteoporosis apropiado para pacientes con osteoporosis y al mismo tiempo considerar el riesgo de diabetes.

Red JAMA abierta.2024;7(2):e2354734. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.54734

## Puntos clave

**Pregunta** ¿Se asocia denosumab con un menor riesgo de desarrollar diabetes?

**Recomendaciones** En este estudio de cohorte de 68.510 adultos, el tratamiento continuo de denosumab para la osteoporosis se asoció con un riesgo significativamente menor de desarrollar diabetes que se suspendió el tratamiento con denosumab.

**Significado** Los hallazgos de este estudio pueden ayudar a los médicos a seleccionar un medicamento adecuado para el tratamiento de pacientes con osteoporosis, teniendo en cuenta que denosumab también se asoció con una reducción de la incidencia de diabetes.

## + Contenido suplementario

Las afiliaciones de los autores y la información del artículo se enumeran al final de este artículo.

Acceso abierto. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia CC-BY.

Red JAMA abierta.2024;7(2):e2354734. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.54734

9 de febrero de 2024 1/13

## Introducción

La osteoporosis, caracterizada por una densidad y resistencia óseas reducidas, aumenta el riesgo de fracturas, discapacidad y mortalidad, especialmente entre los adultos mayores.<sup>1,2</sup> Con el envejecimiento de la población mundial, el impacto de la osteoporosis en los sistemas de salud está aumentando.<sup>1,3</sup> Al mismo tiempo, la diabetes presenta importantes riesgos para la salud y contribuye a la morbilidad y la mortalidad en los adultos mayores, al tiempo que exacerba la fragilidad ósea en pacientes con osteoporosis, lo que hace que la prevención eficaz de la diabetes en estos pacientes sea crucial.<sup>4-7</sup>

Estudios recientes han sugerido una asociación entre la salud ósea y el metabolismo de la glucosa.<sup>8-10</sup> Con denosumab, un medicamento antirresortivo en el tratamiento de la osteoporosis, que muestra potencial para mejorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.<sup>11,12</sup> Sin embargo, si bien alguna evidencia clínica sugiere que denosumab puede estar asociado positivamente con parámetros glucémicos, como la glucosa plasmática en ayunas y la evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina, su efecto en la reducción del riesgo de diabetes aún no está claro.<sup>13</sup> Un análisis post hoc anterior del ensayo FREEDOM no indicó ningún efecto estadísticamente significativo del denosumab en la reducción del riesgo de diabetes,<sup>14</sup> pero las limitaciones debidas a posibles problemas de falta de poder estadístico y de tener un pequeño número de casos de diabetes hacen que los hallazgos del ensayo no sean concluyentes.<sup>14,15</sup> Por el contrario, un estudio de cohorte retrospectivo reciente en el Reino Unido sugirió un menor riesgo de diabetes asociado con el uso de denosumab en comparación con el uso de bifosfonatos, a pesar del posible sesgo de confusión según la indicación.<sup>15</sup> Estos resultados inconsistentes y las posibles limitaciones subrayan la necesidad de realizar más investigaciones para aclarar los efectos del denosumab sobre el riesgo de diabetes.

Para abordar estas preocupaciones, realizamos un estudio de cohorte a gran escala que comparó el riesgo de diabetes entre los pacientes que siguieron cumpliendo el tratamiento con denosumab durante la segunda dosis y los pacientes que lo suspendieron después de la primera dosis. En concreto, este estudio buscó determinar si el uso continuado de denosumab, en contraste con su interrupción, se asocia con la modificación del riesgo de desarrollar diabetes. Nuestro enfoque puede ayudar a mitigar posibles confusiones según la indicación, que es común en estudios observacionales, proporcionando así evidencia más confiable que evalúe la asociación entre el uso de denosumab y el riesgo de diabetes.

## Métodos

El protocolo para este estudio de cohorte fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de la Universidad Nacional Cheng Kung, que también eximió del requisito de obtener consentimiento informado debido al uso de datos retrospectivos y anonimizados. El estudio se realizó de acuerdo con el Fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología (ESTROBOSCÓPICO) directriz de presentación de informes y la presentación de informes de estudios realizados utilizando datos de salud observacionales recopilados de forma rutinaria (REGISTRO) Declaración.

<sup>16,17</sup>

### Fuentes de datos

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo a nivel nacional utilizando la Base de Datos Nacional de Investigación sobre Seguros de Salud (NHIRD) de Taiwán. El Programa Nacional de Seguro Médico es un programa obligatorio de pagador único administrado por el gobierno de Taiwán que cubre a más del 99% de la población de Taiwán (aproximadamente 23,6 millones de personas). Con registros que abarcan datos demográficos y reclamaciones médicas por servicios de atención hospitalaria, ambulatoria y de emergencia, el NHIRD refleja el estado de salud y el uso de la atención médica de la población taiwanesa. Los diagnósticos y procedimientos anteriores a 2016 se describieron mediante códigos del *Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-CM)*, mientras que los posteriores a 2016 se describieron utilizando los códigos de la décima revisión (*CIE-10-CM*). Los conjuntos de datos del NHIRD que utilizamos se detallan en el apéndice electrónico en [Suplemento 1](#). La información sobre mortalidad se obtuvo cruzando el NHIRD con el Registro Nacional de Defunciones de Taiwán. Se han publicado más detalles sobre el NHIRD en otros lugares.<sup>18,19</sup>

### Población de estudio

La población de estudio incluyó a todos los pacientes adultos que eran nuevos usuarios de denosumab, 60 mg (definido como recibir -1 dosis de denosumab sin ningún uso previo), para el tratamiento de la osteoporosis entre 2012 y 2019 y que no tenían antecedentes de neoplasia maligna, enfermedad de Paget, o diabetes que requirió medicación antidiabética. En Taiwán, los criterios para el reembolso del inicio del tratamiento con denosumab para la osteoporosis incluyen (1) una puntuación T de -2,5 DE o inferior y una fractura de cadera o vertebral o (2) una puntuación T entre -1,0 DE y -2,5 DE y 2 o más fracturas de cadera o vertebrales. El inicio de denosumab no requiere el uso de otros medicamentos previos para la osteoporosis.<sup>20</sup>

### Exposición, resultado y seguimiento

Se recomienda la administración subcutánea de denosumab a intervalos de 6 meses para el tratamiento de la osteoporosis.<sup>20</sup> Se establecieron dos cohortes de pacientes distintas según el estado de administración de la segunda dosis de denosumab (ver eFigura 1 en Suplemento 1 para el esquema de diseño del estudio). El grupo de tratamiento incluyó a todos los pacientes que recibieron su segunda dosis según el calendario de administración previsto 180 días después de la dosis inicial; Se otorgó un período de gracia adicional de 45 días para posibles desafíos administrativos, como la programación de citas. La fecha índice (inicio del seguimiento) fue 225 días después de la dosis inicial. El grupo de comparación incluyó pacientes que no recibieron una segunda dosis acorde con el calendario de administración previsto (ninguna dosis dentro de los 225 días posteriores a la dosis inicial). Al igual que en el grupo de tratamiento, la fecha índice para el grupo de comparación fue 225 días después de la dosis inicial. La construcción de dicho grupo de comparación se realizó para eliminar los sesgos inherentes causados por la decisión de tratamiento inicial y los factores de confusión por indicación, considerando que no se esperaba que una dosis única de denosumab ofreciera una ventaja clínica sostenida.<sup>21</sup> Se utilizó un enfoque histórico, estableciendo uniformemente la fecha índice en 225 días después de la dosis inicial, asegurando que ambos grupos comenzaran el seguimiento en el mismo momento inicial. Esto evitó efectivamente el problema del sesgo del tiempo inmortal que a menudo se encuentra en

estudios observacionales.<sup>22,23</sup>

El resultado primario fue diabetes de nueva aparición que requirió tratamiento con cualquier fármaco antidiabético (código Anatómico Terapéutico Químico A10). Para el grupo de tratamiento, los individuos fueron seguidos desde la fecha índice hasta la aparición del resultado del estudio, la interrupción de denosumab (es decir, 225 días después de la última administración), la muerte o la última fecha en la base de datos (31 de diciembre de 2020), lo que ocurrió primero. Para el grupo de comparación, el seguimiento comenzó desde la fecha índice hasta la aparición del resultado del estudio, el inicio o reinicio de cualquier tratamiento para la osteoporosis (p. ej., denosumab, bifosfonatos, raloxifeno, teriparatida o preparaciones de calcitonina), la muerte o hasta 31 de diciembre de 2020.

### Covariables

Recuperamos información de varias covariables para describir las características de los pacientes y controlar posibles factores de confusión, incluida la edad, el sexo, los ingresos mensuales, el estado urbano de residencia, el uso de atención médica, las comorbilidades y el uso de medicamentos, como se enumera en **tabla 1**. Evaluamos las covariables dentro del año anterior a la fecha índice y las identificamos a través de los registros de servicios ambulatorios, hospitalarios y de emergencia en el NHIRD. Los códigos de diagnóstico y fármaco utilizados para identificar las covariables se proporcionan en la eTabla 1 en Suplemento 1.

### Análisis estadístico

Se realizó un emparejamiento por puntuación de propensión para equilibrar las diferencias iniciales y controlar los posibles factores de confusión. Inicialmente se calculó una puntuación de propensión para cada paciente para estimar la probabilidad de ser asignado al grupo de tratamiento mediante el uso de modelos de regresión logística multivariable basados en todas las covariables enumeradas en la Tabla 1. Luego, la puntuación de propensión se utilizó para emparejar los grupos de tratamiento y de comparación en una proporción de 1:1 usando el codicioso 8-Algorithmo de 1 dígito.<sup>24</sup> Para la población de estudio emparejada, utilizamos el método de Kaplan-Meier para estimar la curva de incidencia acumulada y un modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar el índice de riesgo (HR), el proporcional

Tabla 1. Características iniciales de los grupos de tratamiento y de comparación después del emparejamiento por puntuación de propensión<sup>a</sup>

Característica	Pacientes, n° (%)		Estandarizado diferencia
	Tratamiento (n = 34 255)	Comparación (n = 34 255)	
Edad, media (DE), años	77,7 (9,6)	77,7 (9,9)	0,01
<b>Sexo</b>			
Masculino	5390 (15,7)	5358 (15,6)	0
Femenino	28 865 (84,3)	28 897 (84,4)	
<b>Año de fecha índice</b>			
2012-2014	4178 (12,2)	4174 (12,2)	0,02
2015-2017	12 175 (35,5)	12 135 (35,4)	
2018-2020	17 902 (52,3)	17 946 (52,4)	
<b>Ingresos, NT\$</b>			
≥25 000	8919 (26,0)	8907 (26,0)	0
15 000-24 999	17 002 (49,6)	17 036 (49,7)	
≤14 999	8334 (24,3)	8312 (24,3)	
<b>Nivel urbano de residencia</b>			
1 (más urbano)	5965 (17,4)	5966 (17,4)	0
2	5374 (15,7)	5502 (16,1)	
3	2603 (7,6)	2570 (7,5)	
4	1154 (3,4)	1154 (3,4)	
5	18 169 (53,0)	18 105 (52,9)	
6	818 (2,4)	789 (2,3)	
7 (Menos urbano)	172 (0,5)	169 (0,5)	
<b>Ubicación de residencia en Taiwán</b>			
Del Norte	11 940 (34,9)	12 052 (35,2)	0
Central	6081 (17,8)	6033 (17,6)	
Del Sur	13 277 (38,8)	13 219 (38,6)	
Oriental	2739 (8,0)	2739 (8,0)	
Islas en alta mar	218 (0,6)	212 (0,6)	
<b>Uso sanitario, media (DE)</b>			
Visitas al departamento de emergencias	1,0 (1,9)	1,0 (1,7)	0
Visitas ambulatorias	40,8 (23,1)	40,2 (25,2)	0,02
Hospitalizaciones	0,7 (1,1)	0,7 (1,1)	- 0,01
<b>Historia de fractura</b>			
Fractura de cadera	5118 (14,9)	5061 (14,8)	0
Fractura vertebral	17 323 (50,6)	17 416 (50,8)	- 0,01
Fractura de muñeca o húmero	1688 (4,9)	1690 (4,9)	0
<b>Comorbilidad</b>			
Asma	4958 (14,5)	4841 (14,1)	0,01
Catarata	6434 (18,8)	6497 (19,0)	0
Insuficiencia cardíaca congestiva	2933 (8,6)	2867 (8,4)	0,01
EPOC	6168 (18,0)	6081 (17,8)	0,01
Demencia	4209 (12,3)	4210 (12,3)	0
Depresión	1604 (4,7)	1558 (4,6)	0,01
dislipidemia	8108 (23,7)	8222 (24,0)	- 0,01
Sangrado del tracto gastrointestinal	1516 (4,4)	1508 (4,4)	0
Glaucoma	1832 (5,4)	1834 (5,4)	0
Gota	4064 (11,9)	3996 (11,7)	0,01
Ataque hemorrágico	655 (1,9)	649 (1,9)	0
Hipertensión	18 331 (53,5)	18 313 (53,5)	0
Enfermedad inflamatoria intestinal	88 (0,3)	82 (0,2)	0
Enfermedad isquémica del corazón	6426 (18,8)	6328 (18,5)	0,01
Accidente cerebrovascular isquémico	2242 (6,6)	2217 (6,5)	0

(continuado)

Tabla 1. Características iniciales de los grupos de tratamiento y de comparación después del emparejamiento por puntuación de propensión<sup>a</sup> (continuado)

Característica	Pacientes, n° (%)		Estandarizado diferencia
	Tratamiento (n = 34 255)	Comparación (n = 34 255)	
Degeneración macular	1766 (5,2)	1750 (5,1)	0
Esclerosis múltiple	17 (0,1)	16 (0,1)	0
Osteoartritis	17 098 (49,9)	17 033 (49,7)	0
Enfermedad de Parkinson	1830 (5,3)	1790 (5,2)	0,01
Úlcera péptica	8450 (24,7)	8378 (24,5)	0
Neumonía	3317 (9,7)	3314 (9,7)	0
Insuficiencia renal	3664 (10,7)	3624 (10,6)	0
Artritis reumatoide	1873 (5,5)	1931 (5,6)	- 0,01
sarcoidosis	8 (0,0)	11 (0,0)	- 0,01
Esquizofrenia	144 (0,4)	148 (0,4)	- 0,00
Lupus eritematoso sistémico	344 (1,0)	334 (1,0)	0
Medicación previa para la osteoporosis.			
Bifosfonato oral o intravenoso	8395 (24,5)	8346 (24,4)	0
Teriparatida	1547 (4,5)	1558 (4,6)	0
calcitonina	1161 (3,4)	1127 (3,3)	0,01
Raloxifeno	2847 (8,3)	2824 (8,2)	0
Medicación inicial			
Bloqueador α	1071 (3,1)	1080 (3,2)	0
Neutralizador de acidez	19 895 (58,1)	19 772 (57,7)	0,01
Antiarrítmico	3069 (9,0)	3076 (9,0)	0
Antidemencia	2987 (8,7)	2904 (8,5)	0,01
antidepresivo	7043 (20,6)	6952 (20,3)	0,01
antigota	3377 (9,9)	3293 (9,6)	0,01
Antihistamínico	22907 (66,9)	22895 (66,8)	0
Anti-Parkinson	2900 (8,5)	2861 (8,4)	0
Antiagregante plaquetario	10 941 (31,9)	10 891 (31,8)	0
antipsicótico	6135 (17,9)	6078 (17,7)	0
antitrombótico	690 (2,0)	663 (1,9)	0,01
Benzodiazepina	22 494 (65,7)	22 414 (65,4)	0
bloqueador β	10 965 (32,0)	10 840 (31,7)	0,01
broncodilatador	15030 (43,9)	14882 (43,4)	0,01
Bloqueador de los canales de calcio	15233 (44,5)	15245 (44,5)	0
Diurético	9442 (27,6)	9314 (27,2)	0,01
Terapia de reemplazamiento de hormonas	780 (2,3)	734 (2,1)	0,01
Agente hipolipemiente	7940 (23,2)	7917 (23,1)	0
AINE	30 940 (90,3)	30 904 (90,2)	0
Agente propulsor	16 743 (48,9)	16 499 (48,2)	0,01
quetiapina	3058 (8,9)	2991 (8,7)	0,01
Agente que actúa RAS	14 060 (41,1)	14 070 (41,1)	0

Abreviaturas: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AINE, fármaco antiinflamatorio no esteroideo; NTS, nuevo dólar taiwanés; RAS, renina sistema de angiotensina.

<sup>a</sup>El grupo de tratamiento incluyó pacientes que continuó recibiendo denosumab; los pacientes del grupo de comparación suspendieron el fármaco.

La suposición de peligros se examinó utilizando las pruebas supremas y no se encontró ninguna violación significativa ( $PAG = .17$ ).<sup>25</sup>El nivel de significación estadística se fijó en un nivel de 2 colas.  $PAG < .05$  para todas las pruebas. La gestión de datos y los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SAS, versión 9.4 (SAS Institute Inc). Los datos se analizaron del 1 de enero al 30 de noviembre de 2023.

Se realizaron varios análisis de subgrupos, incluidos los estratificados por edad (<65 y -65 años); sexo; y presencia de dislipidemia, hipertensión, cardiopatía isquémica e insuficiencia renal. Realizamos varios análisis de sensibilidad para determinar la solidez de nuestros hallazgos. Primero, realizamos un análisis de sensibilidad utilizando un diseño inicial (análogo al diseño por intención de tratar); el seguimiento no censuró cuando se suspendió denosumab en el grupo de tratamiento o

cuándo se inició o reinició el tratamiento de la osteoporosis en el grupo de comparación. En segundo lugar, realizamos un análisis de sensibilidad que ajustó el uso de otros medicamentos contra la osteoporosis (p. ej., bifosfonatos, teriparatida, raloxifeno y calcitonina) durante el seguimiento como covariables que varían en el tiempo en los modelos de regresión de Cox. En tercer lugar, utilizamos otro método de puntuación de propensión, la probabilidad inversa estabilizada de ponderación del tratamiento (IPTW), para controlar los factores de confusión en el análisis de sensibilidad.<sup>26</sup> En cuarto lugar, incluimos a todos los pacientes elegibles sin aplicar métodos de puntuación de propensión y utilizamos modelos multivariados de riesgos proporcionales de Cox con ajustes para todas las covariables enumeradas en la Tabla 1 para obtener el HR ajustado. En quinto lugar, se realizó un análisis de sensibilidad aplicando modelos de subdistribución de peligros de Fine-Gray, considerando la muerte como un riesgo competitivo.<sup>27</sup> Además, examinamos varios resultados de control negativo (es decir, diagnósticos de asma, cáncer de pulmón y cáncer de piel, así como el uso de antidepresivos o tiazidas) que no se esperaba que tuvieran ningún vínculo causal con denosumab. Esta evaluación indirecta exploró la existencia de posibles factores de confusión no medidos.<sup>28</sup>

**Resultados**

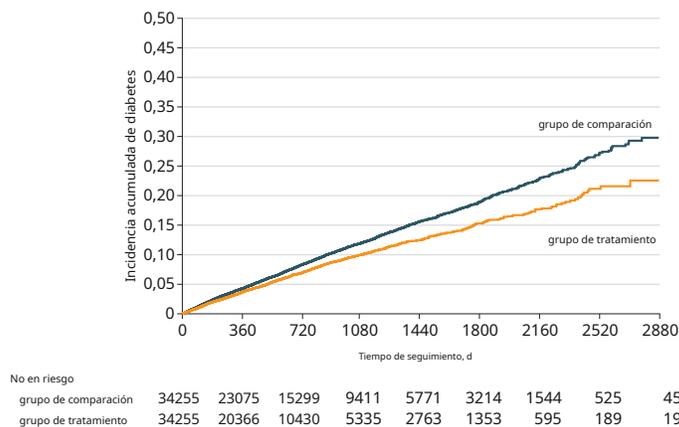
**Características del paciente**

En total, se reclutó a 101.296 pacientes que habían recibido una dosis inicial de denosumab para la población del estudio (66.399 en el grupo de tratamiento y 34.897 en el grupo de comparación). La edad media (DE) fue 76,6 (9,8) años; El 85,9% de la población era femenina. La mayoría de las características de los pacientes fueron similares entre los 2 grupos (eTabla 2 en Suplemento 1). Después del emparejamiento por puntuación de propensión, se incluyeron 68.510 pacientes (edad media [DE], 77,7 [9,8] años; 57.762 [84,3%] mujeres y 10.748 [15,7%] hombres); 34.255 personas en el grupo de tratamiento fueron emparejadas con 34.255 personas en el grupo de comparación. Todas las características iniciales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento y de comparación, con diferencias estandarizadas de todas las covariables inferiores a 0,10 (Tabla 1). El diagrama de flujo de selección de pacientes se muestra en la eFigura 2 en Suplemento 1.

**Riesgo de desarrollar diabetes**

Durante un seguimiento medio (DE) de 1,9 (1,6) años, 2016 pacientes desarrollaron diabetes en el grupo de tratamiento y 3220 pacientes desarrollaron diabetes en el grupo de comparación (tasas de incidencia, 35,9 frente a 43,6 por 1000 personas-año). Las curvas de Kaplan-Meier sugirieron una menor incidencia acumulada de diabetes en el grupo de tratamiento con denosumab que en el grupo de comparación (Figura 1). Los modelos de riesgos proporcionales de Cox indicaron que el tratamiento con denosumab se asoció con un menor riesgo de diabetes incidente (HR, 0,84; IC del 95 %, 0,78-0,90) (Tabla 2).

Figura 1. Curvas de incidencia acumulada de diabetes para los grupos de tratamiento y comparación



El grupo de tratamiento incluyó pacientes que continuaron recibiendo denosumab; los pacientes del grupo de comparación suspendieron el fármaco.

**Análisis estratificados**

Entre los pacientes de 65 años o más, el riesgo de diabetes fue significativamente menor en el grupo de tratamiento con denosumab que en el grupo de comparación (HR, 0,80; IC del 95 %, 0,75-0,85); sin embargo, esta diferencia no se observó en pacientes menores de 65 años (HR, 1,02; IC 95 %, 0,83-1,27). Se encontró un menor riesgo de diabetes asociado con el tratamiento con denosumab tanto en el subgrupo masculino (HR, 0,85; IC 95 %, 0,73-0,97) como en el femenino (HR, 0,81; IC 95 %, 0,76-0,86). También se observó un menor riesgo de diabetes con el tratamiento con denosumab independientemente de si los pacientes tenían las siguientes comorbilidades: dislipidemia (con dislipidemia: HR, 0,82 [IC 95%, 0,73-0,91]; sin dislipidemia: HR, 0,81 [IC 95%, 0,76-0,87] ), hipertensión (con hipertensión: HR, 0,79 [IC 95%, 0,74-0,85]; sin hipertensión: HR, 0,86 [IC 95%, 0,78-0,94]), cardiopatía isquémica (con cardiopatía isquémica: HR, 0,82 [IC 95%, 0,73-0,92], sin cardiopatía isquémica: HR, 0,81 [IC 95%, 0,76-0,86]), o insuficiencia renal (con insuficiencia renal: HR, 0,85 [IC 95%, 0,74-0,97]); sin insuficiencia renal: HR, 0,81 [IC del 95 %, 0,76-0,86]) (Figura 2; eTabla 3 en Suplemento 1).

**Análisis de sensibilidad**

El análisis de sensibilidad que aplicó un diseño inicial (análogo del diseño por intención de tratar) demostró que el tratamiento con denosumab se asoció con un menor riesgo de desarrollar diabetes (HR, 0,91; IC del 95 %, 0,87-0,96). Un análisis de sensibilidad que ajustó el uso de otros medicamentos antiosteoporosis durante el seguimiento como covariables que varían en el tiempo también mostró resultados similares (HR, 0,82; IC del 95 %, 0,77-0,86). Los análisis de sensibilidad aplican IPTW estabilizado (HR, 0,79; IC del 95%, 0,75-0,83) y utilizan solo modelos de regresión multivariable (HR, 0,80; IC del 95%, 0,76-0,84) para controlar

Tabla 2. Riesgo de desarrollar diabetes en los grupos de tratamiento y comparación<sup>a</sup>

Métrico	Grupo	
	Tratamiento (n = 34 255)	Comparación (n = 34 255)
Evento de diabetes, No.	2016	3220
Años-persona	56 184,6	73 884,9
Tasa de incidencia <sup>b</sup>	35,9	43,6
FC (IC del 95 %) <sup>c</sup>	0,84 (0,78-0,90)	1 [Referencia]

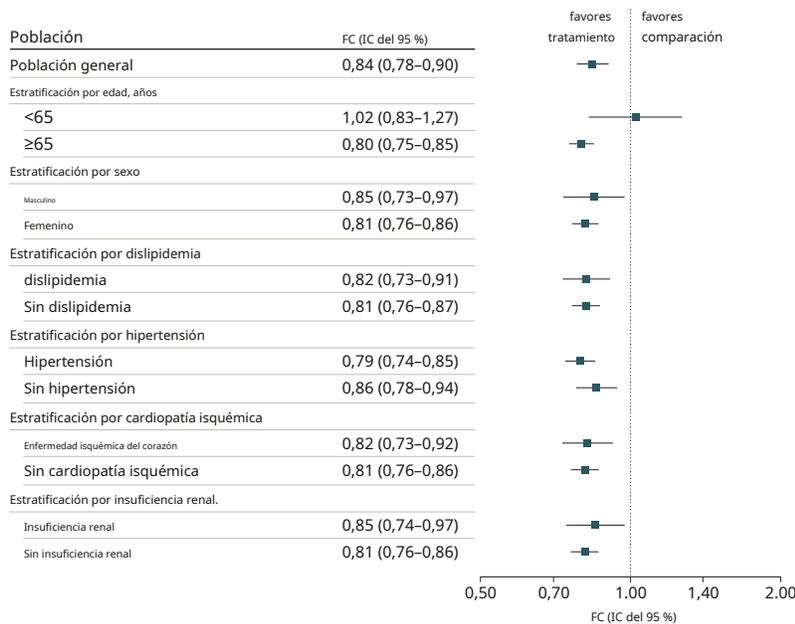
Abreviatura: HR, índice de riesgo.

<sup>a</sup>El grupo de tratamiento incluyó pacientes que continuó recibiendo denosumab; los pacientes del grupo de comparación suspendieron el fármaco.

<sup>b</sup>Por 1000 personas-año.

<sup>c</sup>Calculado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox en la población emparejada por puntuación de propensión.

Figura 2. Comparación del riesgo de diabetes entre el grupo de tratamiento y el de comparación



El grupo de tratamiento incluyó pacientes que continuaron recibiendo denosumab; los pacientes del grupo de comparación suspendieron el fármaco.

Los posibles factores de confusión también demostraron hallazgos consistentes con nuestros análisis primarios. El análisis de sensibilidad considerando la muerte como un riesgo competitivo también mostró resultados similares (HR, 0,83; IC 95%, 0,79-0,88) (Tabla 3). Con respecto a los análisis de los resultados del control negativo, ninguno de esos resultados difirió significativamente entre el tratamiento con denosumab y los grupos de comparación (eTabla 4 enSuplemento 1).

## Discusión

En este estudio de cohorte nacional a gran escala, los pacientes con tratamiento continuo con denosumab para la osteoporosis tuvieron un riesgo significativamente menor de desarrollar diabetes que los pacientes con tratamiento discontinuado con denosumab, lo que sugiere una posible asociación del tratamiento con denosumab con la reducción del riesgo de diabetes. Estos resultados fueron respaldados por varios análisis de sensibilidad, lo que confirma la solidez de los hallazgos. Los análisis estratificados por edad sugirieron además que la disminución del riesgo de diabetes asociada con el tratamiento continuo con denosumab se observó específicamente entre adultos de 65 años o más.

Hasta la fecha, la evidencia clínica sobre el efecto de denosumab sobre el riesgo de diabetes es limitada e inconsistente. Un análisis post hoc del ensayo FREEDOM no indicó ningún efecto significativo del denosumab en la reducción del riesgo de diabetes (riesgo relativo, 0,85; IC del 95 %, 0,61-1,17),<sup>14</sup> con una posible falta de poder que obstaculice los hallazgos concluyentes. Por el contrario, un estudio de cohorte retrospectivo reciente en el Reino Unido sugirió un riesgo reducido de diabetes asociado con el uso de denosumab en comparación con el uso de bifosfonatos (HR,

Tabla 3. Análisis de sensibilidad para evaluar el riesgo de desarrollar diabetes en los grupos de tratamiento y comparación.<sup>a</sup>

Análisis	Participantes, No.	Evento, No.	Años-persona	Incidencia tasa <sup>b</sup>	FC (IC del 95 %)
<b>Diseño inicial<sup>c</sup></b>					
grupo de tratamiento	34 255	3657	93 493,2	39,1	0,91 (0,87-0,96)
grupo de comparación	34 255	3894	90 844,1	42,9	1 [Referencia]
<b>Modelos de Cox con covariables que varían en el tiempo<sup>d</sup></b>					
grupo de tratamiento	34 255	2016	56 184,6	35,9	0,82 (0,77-0,86)
grupo de comparación	34 255	3894	90 844,1	42,9	1 [Referencia]
<b>IPTW estabilizado<sup>m</sup></b>					
grupo de tratamiento	66 399	3688,7	111 343,8	33,1	0,79 (0,75-0,83)
grupo de comparación	34 959	3138,3	75 601,2	41,5	1 [Referencia]
<b>Modelos de regresión multivariable sin puntuación de propensión métodos<sup>r</sup></b>					
grupo de tratamiento	66 399	3584	11 2944,7	31,7	0,80 (0,76-0,84)
grupo de comparación	34 897	3337	74 929,7	44,5	1 [Referencia]
<b>La muerte como riesgo competitivo<sup>grano</sup></b>					
grupo de tratamiento	34 255	2016	60 597,1	33,27	0,83 (0,79-0,88)
grupo de comparación	34 255	3220	82 963,9	38,81	1 [Referencia]

Abreviaturas: HR, índice de riesgo; IPTW: probabilidad inversa de ponderación del tratamiento.

<sup>a</sup>El grupo de tratamiento incluyó pacientes que continuaron recibiendo denosumab; pacientes en el grupo de comparación discontinuó el medicamento.

<sup>b</sup>Por 1000 personas-año.

<sup>c</sup>El seguimiento no censuró cuando se suspendió denosumab en el grupo de tratamiento o cuando la osteoporosis el tratamiento se inició o reinició en el grupo de comparación (análogo al diseño por intención de tratar).

<sup>d</sup>Ajustado para el uso de otros medicamentos antiosteoporosis (p. ej., bifosfonatos, teriparatida, raloxifeno y calcitonina) durante el seguimiento como covariables que varían en el tiempo en modelos de regresión de Cox.

<sup>m</sup>Uso de IPTW estabilizado en lugar de emparejamiento por puntuación de propensión para controlar posibles efectos de confusión.

<sup>r</sup>Incluyendo a todos los pacientes elegibles sin aplicar métodos de puntuación de propensión y usando proporcional de Cox multivariable. Modelos de riesgos para el ajuste de factores de confusión.

<sup>grano</sup>Aplicación de modelos de peligros de subdistribución Fine-Gray considerando la muerte como un riesgo competitivo.

0,68; IC 95%, 0,52-0,89).<sup>15</sup> Sin embargo, es posible que los factores de confusión por indicación no se hayan eliminado por completo en ese estudio porque factores como la función renal y las enfermedades del tracto gastrointestinal superior pueden estar asociados con la selección de denosumab o bifosfonatos. Además, la posible asociación de los bifosfonatos con un riesgo reducido de diabetes, como lo sugieren estudios anteriores,<sup>29,30</sup> puede influir en las comparaciones entre bifosfonatos y denosumab y complicar el uso de bifosfonatos como grupo de referencia apropiado.

Para abordar estas preocupaciones, realizamos un estudio de cohorte a gran escala en el mundo real (práctica clínica) para evaluar si la continuación del tratamiento con denosumab, en contraste con su interrupción, modifica el riesgo de desarrollar diabetes. Como no se espera que una dosis única de denosumab ofrezca una ventaja clínica sostenida,<sup>21,31</sup> Este enfoque ayudó a simular el grupo placebo en un ensayo clínico. Se realizaron varios análisis de sensibilidad extensos, todos los cuales respaldaron los resultados principales de nuestro estudio. Por lo tanto, este estudio proporciona evidencia adicional valiosa y confiable de que el tratamiento con denosumab se asocia con un menor riesgo de diabetes incidente, lo que ayuda a llenar el vacío de conocimiento actual. En particular, encontramos una tasa de interrupción del tratamiento con denosumab diferente entre nuestro estudio y un estudio anterior realizado en el Reino Unido por Lyu et al.<sup>15</sup> Las razones plausibles de esta diferencia podrían incluir diferencias en los diseños de los estudios, la duración de la base de datos, la raza y el origen étnico, los sistemas de atención médica y los factores culturales.

Según las tasas de incidencia de los grupos de tratamiento y de comparación (35,9 frente a 43,6 por 1.000 personas-año), el número estimado de pacientes necesarios a tratar para prevenir 1 caso adicional de diabetes fue de aproximadamente 130 por año. Investigaciones anteriores no han mostrado diferencias significativas en el riesgo general de eventos adversos entre denosumab y otros fármacos antiosteoporóticos comunes, como los bifosfonatos.<sup>32</sup> Por lo tanto, al elegir tratamientos para la osteoporosis, el potencial de mayores riesgos de eventos adversos asociados con denosumab puede no ser una preocupación principal.<sup>33,34</sup> Dada la alta prevalencia de la osteoporosis, el uso extensivo de medicamentos contra la osteoporosis y el efecto negativo de la diabetes tanto en la salud del paciente como en la carga del sistema de atención médica en la población mundial que envejece, nuestros hallazgos poseen una importancia clínica y de salud pública sustancial.

En el análisis estratificado por edad, se encontró un riesgo significativamente menor de diabetes con el tratamiento con denosumab específicamente en pacientes de 65 años o más. Dado que la prevalencia e incidencia de la diabetes son mayores en los adultos mayores que en los más jóvenes,<sup>35</sup> Fue razonable encontrar una asociación entre el tratamiento con denosumab y un menor riesgo de diabetes en adultos mayores, pero no en adultos más jóvenes. Este resultado sugiere que nuestros hallazgos deberían considerarse particularmente en esta población vulnerable.

El presente estudio no pudo determinar los mecanismos biológicos subyacentes de la asociación entre denosumab y un menor riesgo de diabetes; sin embargo, algunos estudios preclínicos previos pueden ayudar a explicar estos hallazgos. Anteriormente se había propuesto una estrecha correlación entre la inhibición del activador del receptor del ligando del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) y la mejora del metabolismo de la glucosa.<sup>11</sup> La inflamación de bajo grado se asocia con la aparición de resistencia a la insulina y diabetes. El activador del receptor del ligando del factor nuclear  $\kappa$ B es un potente activador del factor nuclear  $\kappa$ B, que es un interruptor proinflamatorio primario que puede modular los niveles de inflamación. Se ha planteado la hipótesis de que la resistencia a la insulina sistémica y hepática podría deberse a una inflamación subaguda causada por una activación menor del factor nuclear  $\kappa$ B. Por lo tanto, mitigar el RANKL con denosumab puede reducir la inflamación subaguda y mejorar la resistencia a la insulina.<sup>11,36</sup> Otro mecanismo hipotético es que la supresión de RANKL puede promover la proliferación de células  $\beta$ .<sup>37</sup> El fallo de las células  $\beta$  es un proceso patogénico fundamental en la diabetes.<sup>38</sup> Dado que la vía RANKL/RANK inhibe la replicación de las células  $\beta$  en humanos, la supresión de la vía RANKL/RANK mediante denosumab puede mejorar la replicación de las células  $\beta$  humanas.<sup>37</sup> Esta evidencia convincente sugiere posibles mecanismos subyacentes para la asociación entre denosumab y la prevención del desarrollo de diabetes.

## Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, debido a las limitaciones inherentes al uso de datos basados en afirmaciones en la investigación, no pudimos obtener algunos detalles clínicos, como el estilo de vida, el uso de sustancias, la prediabetes,

estado de peso y resultados de laboratorio (p. ej., niveles exactos de glucosa en sangre y perfiles de lípidos). Las razones exactas para suspender el tratamiento en el grupo de comparación no estaban claras. Debido a que el Seguro Nacional de Salud de Taiwán cubriría el uso de denosumab sin copago, consideramos que la carga financiera de los medicamentos no era el motivo principal de la interrupción. Sin embargo, los factores socioeconómicos también pueden afectar el comportamiento de los pacientes; por lo tanto, consideramos indicadores como el nivel de ingresos, el nivel urbano de residencia, la ubicación de residencia y el uso de atención médica para abordar los problemas. Aunque utilizamos métodos de emparejamiento por puntuación de propensión para controlar muchas covariables, no se pudieron descartar por completo los factores de confusión residuales. La asociación de denosumab con la reducción del riesgo de diabetes puede sobreestimarse cuando los factores de confusión residuales relacionados con el nivel socioeconómico no se controlan por completo. En segundo lugar, la censura diferencial fue inevitable porque la asignación a los grupos de tratamiento y de comparación se basó en la decisión de continuar o suspender el tratamiento con denosumab. Las razones específicas para la censura en cada grupo se detallan en la eTabla 5 en [Suplemento 1](#). Sin embargo, nuestro análisis de sensibilidad, que aplicó un diseño inicial (comparable al diseño por intención de tratar) que no censuró a los pacientes que cambiaron o suspendieron el uso de medicamentos contra la osteoporosis, también arrojó hallazgos consistentes con nuestro análisis primario. El análisis de sensibilidad considerando la muerte como un riesgo competitivo también mostró resultados similares. Estos resultados respaldan aún más la solidez de los hallazgos de nuestro estudio. En tercer lugar, debido a la política de anonimato del NHIRD, no pudimos evaluar directamente a los pacientes para validar la diabetes incidente. Sin embargo, el desarrollo de diabetes en este estudio se confirmó sólo cuando los pacientes recibieron tratamiento antidiabético; este enfoque puede ayudar a determinar un alto valor predictivo positivo del diagnóstico de diabetes. Incluso si siguieran siendo posibles la subnotificación de la diabetes o errores de clasificación, se esperaría que tales situaciones ocurrieran de manera no diferencial entre los grupos de estudio, lo que sesgaría las estimaciones hacia el valor nulo.<sup>39,40</sup> Como nuestros resultados mostraron una asociación significativa entre el tratamiento con denosumab y un menor riesgo de diabetes, la asociación exacta entre la terapia con denosumab y la reducción del riesgo de diabetes puede ser mayor que la observada. En cuarto lugar, aunque los resultados de nuestro estudio se basaron en el análisis de casi toda la población taiwanesa, aún no se ha determinado si nuestros hallazgos podrían extrapolarse a otras razas, etnias o países y necesita mayor exploración.

---

## Conclusiones

Los hallazgos de este estudio de cohorte indicaron que el tratamiento con denosumab se asoció con un menor riesgo de diabetes incidente. Los análisis estratificados por edad indicaron además un menor riesgo de diabetes con el tratamiento con denosumab específicamente en adultos de 65 años o más. Estos hallazgos pueden ayudar a los médicos a elegir un medicamento antiosteoporosis apropiado para pacientes con osteoporosis y al mismo tiempo considerar un medicamento asociado con la reducción del riesgo de diabetes. Este estudio proporciona un contexto fundamental para futuros estudios prospectivos o ensayos clínicos aleatorios para validar los hallazgos sobre el uso de denosumab y su asociación con un riesgo reducido de diabetes.

---

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Aceptado para publicación:** 13 de diciembre de 2023.

**Publicado:** 9 de febrero de 2024. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2023.54734](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.54734)

**Acceso abierto:** Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia CC-BY](#). © 2024 Huang HK y otros. *Red JAMA abierta*.

**Autor correspondiente:** Edward Chia-Cheng Lai, PhD, Facultad de Farmacia, Instituto de Farmacia Clínica y Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Cheng Kung, No. 1, University Rd, Tainan City 701, Taiwán. ([edward\\_lai@mail.ncku.edu.tw](mailto:edward_lai@mail.ncku.edu.tw)).

**Afiliaciones de autor:** Departamento de Medicina Familiar y Departamento de Investigación Médica, Hospital Hualien Tzu Chi, Fundación Médica Budista Tzu Chi, Hualien, Taiwán (Huang); Facultad de Medicina, Universidad Tzu Chi, Hualien, Taiwán (Huang); Instituto de Epidemiología y Medicina Preventiva, Facultad de Salud Pública, Universidad Nacional de Taiwán, Taipei, Taiwán (Huang); Facultad de Farmacia, Instituto de Farmacia Clínica y Farmacéutica

Ciencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Cheng Kung, Tainan, Taiwán (Chuang, Liao, Shao, Lai); Departamento de Farmacia, Hospital Conmemorativo Keelung Chang Gung, Keelung, Taiwán (Shao); Centro para una Longevidad Saludable, Hospital Hualien Tzu Chi, Fundación Médica Budista Tzu Chi, Hualien, Taiwán (Liu); Instituto de Ciencias Médicas, Universidad Tzu Chi, Hualien, Taiwán (Liu); Departamento de Odontología, Hospital Universitario Nacional de Taiwán y Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Taiwán, Taipei, Taiwán (Tu); Instituto de Estadísticas y Análisis de Datos de Salud, Facultad de Salud Pública, Universidad Nacional de Taiwán, Taipei, Taiwán (Tu).

**Contribuciones de autor:** Los doctores Huang y Lai tuvieron acceso total a todos los datos del estudio y asumieron la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de los mismos.

**Concepto y diseño:** Huang, Chuang, Shao, Liu, Lai.

**Adquisición, análisis o interpretación de datos:** Todos los autores.

**Redacción del manuscrito:** Huang, Lai.

**Revisión crítica del manuscrito en busca de contenido intelectual importante:** Todos los autores.

**Análisis estadístico:** Huang, Liu, Tu.

**Soporte administrativo, técnico o material:** Huang, Liu, Lai.

**Supervisión:** Lai.

**Divulgaciones de conflictos de intereses:** El Dr. Lai recibió financiación de Amgen, Novartis, Pfizer, Sanofi y Takeda, todos ellos ajenos al trabajo presentado. El Dr. Shao recibió financiación de Amgen y AbbVie, ambos ajenos al trabajo presentado. No se informaron otras revelaciones.

**Financiamiento/Apoyo:** Este estudio fue financiado en parte por subvenciones al Dr. Lai del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de Taiwán (NSC 112-2628-B-006-003) y los Institutos Nacionales de Investigación en Salud de Taiwán (NHRI-11A1-CG-CO-04-2225-1) y una subvención al Dr. Huang de la Fundación Médica Budista Tzu Chi (TCMF-A 110-04).

**Papel del financiador/patrocinador:** Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño y realización del estudio; recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

**Declaración de intercambio de datos:** Ver Suplemento 2.

**Contribuciones adicionales:** Los autores agradecen a Editage por la edición en inglés. Este era un servicio pago.

## REFERENCIAS

- Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. La epidemiología de la osteoporosis. *Hno. Med Bull.* 2020;133(1):105-117. doi:10.1093/bmb/ldaa005
- Panel de desarrollo de consenso de los NIH sobre prevención, diagnóstico y terapia de la osteoporosis. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. *JAMA.* 2001;285(6):785-795. doi:10.1001/jama.285.6.785
- Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis en adultos mayores. *Med Clin Norte Am.* 2020;104(5):873-884. doi:10.1016/j.mcna.2020.06.004
- Hofbauer LC, Busse B, Eastell R, et al. Fragilidad ósea en diabetes: conceptos novedosos e implicaciones clínicas. *Lanceta Diabetes Endocrinol.* 2022;10(3):207-220. doi:10.1016/S2213-8587(21)00347-8
- Hsu JY, Cheng CY, Hsu CY. La gravedad de la diabetes mellitus tipo 2 se correlaciona con el riesgo de fractura de cadera en pacientes con osteoporosis. *Neth J Med.* 2018;76(2):65-71.
- Lui DTW, Lee CH, Chan YH, et al. La variabilidad de la HbA1c, además de la HbA1c media, predice la incidencia de fracturas de cadera en chinos con diabetes tipo 2. *Osteoporos Internacional.* 2020;31(10):1955-1964. doi:10.1007/s00198-020-05395-z
- Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Nivel de hemoglobina glucosilada y riesgo de fractura de cadera en personas mayores con diabetes tipo 2: un análisis de riesgo competitivo del estudio de cohorte de diabetes de Taiwán. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1338-1346. doi:10.1002/jbmr.2462
- Cipriani C, Colangelo L, Santori R, et al. La interacción entre el metabolismo óseo y la glucosa. *Frente Endocrinol (Lausana).* 2020;11:122. doi:10.3389/fendo.2020.00122
- Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D, Goulis DG. Diabetes tipo 2 y osteoporosis: una guía para un manejo óptimo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3621-3634. doi:10.1210/jc.2017-00042
- Dede AD, Tournis S, Dontas I, Trovas G. Diabetes mellitus tipo 2 y riesgo de fractura. *Metabolismo.* 2014;63(12):1480-1490. doi:10.1016/j.metabol.2014.09.002
- Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, et al. El bloqueo de la señalización del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL) mejora la resistencia a la insulina hepática y previene el desarrollo de diabetes mellitus. *Nat Med.* 2013;19(3):358-363. doi:10.1038/n.3084

12. Napoli N, Pannacchilli N, Vittinghoff E, et al. Efecto del denosumab sobre la glucosa en ayunas en mujeres con diabetes o prediabetes del ensayo FREEDOM. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(4):e2991. doi:10.1002/dmrr.2991
13. Pacheco-Soto BT, Elguezal-Rodelo RG, Porchia LM, Torres-Rasgado E, Pérez-Fuentes R, González-Mejía ME. Denosumab mejora los parámetros de glucosa en pacientes con intolerancia a la glucosa: una revisión sistemática y un metanálisis. *Evaluación de drogas J.* 2021;10(1):97-105. doi:10.1080/21556660.2021.1989194
14. Schwartz AV, Schafer AL, Gray A, et al. Efectos de las terapias antirresortivas sobre el metabolismo de la glucosa: resultados de los ensayos FIT, HORIZON-PFT y FREEDOM. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1348-1354. doi:10.1002/jbmr.186
15. Lyu H, Zhao SS, Zhang L, et al. Denosumab e incidencia de diabetes tipo 2 entre adultos con osteoporosis: estudio de cohorte poblacional. *BMJ.* 2023;381:e073435. doi:10.1136/bmj-2022-073435
- dicéiséis.** von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; Iniciativa ESTROBOSCÓPICA. Declaración de Fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): directrices para informar estudios observacionales. *PLoS Med.* 2007;4(10):e296. doi:10.1371/journal.pmed.0040296
17. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al; Comité de Trabajo de REGISTRO. Declaración de informes de estudios realizados utilizando datos de salud observacionales recopilados rutinariamente (RECORD). *PLoS Med.* 2015;12(10):e1001885. doi:10.1371/journal.pmed.1001885
18. Hsieh CY, Su CC, Shao SC, et al. Base de datos de investigación sobre seguros médicos nacionales de Taiwán: pasado y futuro. *Clin Epidemiol.* 2019;11:349-358. doi:10.2147/CLEP.S196293
19. Hsing AW, Ioannidis JP. Ciencia demográfica a nivel nacional: lecciones de la base de datos de investigación del seguro nacional de salud de Taiwán. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1527-1529. doi:10.1001/jamainternmed.2015.3540
20. Tai TW, Huang CF, Huang HK, et al. Directrices de práctica clínica para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en Taiwán: actualización de 2022. *J Formos Med Assoc.* 2023;122(suplemento 1):S4-S13. doi:10.1016/j.jfma.2023.01.007
21. Cummings SR, San Martín J, McClung MR, et al; Juicio LIBERTAD. Denosumab para la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-765. doi:10.1056/NEJMoa0809493
22. Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problema del sesgo del tiempo inmortal en estudios de cohortes: ejemplo del uso de estatinas para prevenir la progresión de la diabetes. *BMJ.* 2010;340:b5087. doi:10.1136/bmj.b5087
23. Dafni U. Análisis histórico en el punto histórico de 25 años. *Resultados cualitativos de Circ Cardiovasc.* 2011;4(3):363-371. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957951
24. Parsons LS; Grupo de Investigación Ovación. Reducir el sesgo en una muestra de pares emparejados por puntuación de propensión utilizando técnicas de emparejamiento codicioso. Actas de la vigésima sexta conferencia internacional anual del grupo de usuarios de SAS, Long Beach, CA; 2001. Consultado el 20 de junio de 2022. <https://support.sas.com/resources/papers/proceedings/proceedings/sugi26/p214-26.pdf>
25. Lin DY, Wei LJ, Ying Z. Comprobación del modelo de Cox con sumas acumuladas de residuos basados en martingala. *biometrika.* 1993;80(3):557-572. doi:10.1093/biomet/80.3.557
26. Desai RJ, Franklin JM. Enfoques alternativos para el ajuste de factores de confusión en estudios observacionales utilizando ponderación basada en la puntuación de propensión: una introducción para profesionales. *BMJ.* 2019;367:l5657. doi:10.1136/bmj.l5657
27. Fino JP, Gris RJ. Un modelo de riesgos proporcionales para la subdistribución de un riesgo competitivo. *Asociación J Am Stat.* 1999;94(446):496-509. doi:10.1080/01621459.1999.10474144
28. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Controles negativos: una herramienta para detectar factores de confusión y sesgos en estudios observacionales. *Epidemiología.* 2010;21(3):383-388. doi:10.1097/EDE.0b013e3181d61eeb
29. Anastasilakis AD, Tsoardi E, Tabacco G, et al. El impacto de los fármacos antiosteoporóticos sobre el metabolismo de la glucosa y el riesgo de fracturas en la diabetes: ¿buenas o malas noticias? *J Clin Med.* 2021;10(5):996. doi:10.3390/jcm10050996
30. Chen PW, Su HY, Tu YK, et al. Asociación de bifosfonatos con riesgo de diabetes y control glucémico: un metaanálisis. *Osteoporos Internacional.* 2023;34(2):387-397. doi:10.1007/s00198-022-06616-3
31. Lai EC, Lin TC, Lange JL, et al. Efectividad del denosumab para la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis del mundo real: un estudio de cohorte retrospectivo. *Osteoporos Internacional.* 2022;33(5):1155-1164. doi:10.1007/s00198-021-06291-w
32. Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Denosumab comparado con bisfosfonatos para tratar la osteoporosis posmenopáusica: un metanálisis. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):194. doi:10.1186/s13018-018-0865-3
33. Chen Y, Zhu J, Zhou Y, Peng J, Wang B. Eficacia y seguridad del denosumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o baja densidad mineral ósea. *Farmacol frontal.* 2021;12:588095. doi:10.3389/far.2021.588095
34. Rhee Y, Chang DG, Ha J, et al. Seguridad y eficacia del denosumab en el mundo real en pacientes con osteoporosis: un estudio observacional prospectivo en Corea del Sur. *Endocrinol Metab (Seúl).* 2022;37(3):497-505. doi:10.3803/EnM.2022.1427

35. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes en adultos mayores. *Cuidado de la diabetes*. 2012;35(12): 2650-2664 . doi:10.2337/dc12-1801
36. Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Resistencia a la insulina local y sistémica resultante de la activación hepática de IKK-beta y NF-kappaB. *Nat Med*. 2005;11(2):183-190. doi:10.1038/nm1166
37. Kondegowda NG, Fenutria R, Pollack IR, et al. La osteoprotegerina y el denosumab estimulan la proliferación de células beta humanas mediante la inhibición del activador del receptor de la vía del ligando NF-κB. *Metabolismo celular*. 2015;22(1):77-85. doi:10.1016/j.cmet.2015.05.021
38. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Células β pancreáticas en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2: diferentes vías hacia el fracaso. *Endocrinol Rev Nacional*. 2020;16(7):349-362. doi:10.1038/s41574-020-0355-7
39. Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Sesgo por clasificación errónea en la estimación del riesgo relativo. *Am J Epidemiol*. 1977;105(5):488-495. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112408
40. Höfler M. El efecto de la clasificación errónea en la estimación de la asociación: una revisión. *Int J Métodos Psiquiatría Res*. 2005;14(2):92-101. doi:10.1002/mpr.20

## SUPLEMENTO 1.

**eApéndice 1.** Los conjuntos de datos específicos de la Base de datos nacional de investigación sobre seguros médicos (NHIRD) que utilizamos para los análisis de datos

**eFigura 1.** Esquema del diseño del estudio. **eFigura**

2. Diagrama de flujo de selección de pacientes.

**eTabla 1.** Diagnóstico y códigos de medicamentos para identificar comorbilidades iniciales, co-medicamentos y resultados de control negativo.

**eTabla 2.** Características iniciales de los grupos de tratamiento y comparación con denosumab en la población original sin emparejamiento por puntuación de propensión

**eTabla 3.** Resultados detallados de los análisis estratificados por edad, sexo y comorbilidades.

**eTabla 4.** Resultados de los análisis de resultados del control negativo.

**eTabla 5.** Razones para el fin del seguimiento o la censura en los grupos de tratamiento y de comparación en el análisis primario

## SUPLEMENTO 2.

Declaración de intercambio de datos