

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

“Relación entre el estilo de vida y la salud ósea y cardiovascular en una  
cohorte de pacientes con síndrome metabólico”

"Association between lifestyle and bone and cardiovascular health in a  
cohort of metabolic syndrome patients”

Tesis Doctoral

Blanca Riquelme Gallego

Granada, 2020

**Editor:** Universidad de Granada. Tesis Doctorales

**Autor:** Blanca Riquelme Gallego

**ISBN:** 978-84-1306-731-5

**URI:** <http://hdl.handle.net/10481/65411>



---

**“Relación entre el estilo de vida y la salud ósea y cardiovascular en una cohorte de pacientes con síndrome metabólico”**

Tesis Doctoral que presenta **BLANCA RIQUELME GALLEGO** para aspirar al título de Doctora con Mención Internacional

Granada, de Septiembre de 2020.

**Directoras de la Tesis Doctoral**

**Dña. Beatriz García Fontana**

Investigadora posdoctoral

Instituto de Investigación Biosanitaria de  
Granada

**Dña. Virginia Ana Martínez Ruiz**

Profesora Ayudante Doctor

Departamento de Medicina Preventiva y Salud  
Pública

Universidad de Granada

**Tutora de la Tesis Doctoral**

Aurora Bueno Cavanillas

Catedrática de Medicina Preventiva y Salud Pública

Universidad de Granada

---

## AGRADECIMIENTOS

---

## AGRADECIMIENTOS

La tesis que hoy presento es también vuestra, sois ya parte de mí, de mi vida y de mi forma de ser, por ello os la dedico a todos y a todas, en especial a

**mi abuela Sagrario, in memoriam.**

Una mujer digna de admirar, llena de fuerza, vitalidad y de ternura. Que no ha flaqueado en un solo momento, siempre pendiente de todos y cada uno de nosotros, inspirando siempre paz y equilibrio. He tenido la suerte de crecer con ella, despertándome y acostándome con alguna de sus canciones de su mega base de datos popular cada día. Ella es quien me ha mostrado la alegría de vivir.

Vivir del recuerdo será duro, pero muy bonito.

**A mis padres**, por darme la vida, todo el amor y el cariño con el que una persona puede crecer para hacerse fuerte ante la vida. Por tener unos principios y unos valores tan sanos con los que dar ejemplo. Por crear siempre un ambiente tan bonito cada vez que estamos juntos, y nos sigáis haciendo de guías en la distancia. Por apoyarme en cada una de las decisiones que he tomado y que hoy me han traído hasta aquí. No puedo ser más afortunada. G R A C I A S

**A mi hermana**, mi compañera de vida, porque aunque sean más los años que llevamos separadas que juntas, no ha habido un solo día que no me haya sentido acompañada. Por ser mi amiga, mi cómplice, mi ejemplo, mi consejera, mi profesora y, como no, mi persona favorita.

**A Curro**, porque desde que la vida te puso en mi camino, has sido vital en los años que ha durado esta etapa tan importante en mi vida. Por ser el mejor compañero, por cuidarme y acompañarme en los momentos más agridulces, por hacerme reír siempre y ser el motivo de mis alegrías. Te quiero.

---

**A mi abuela Trinidad**, porque aunque te fuiste hace mucho, marcaste definitivamente mi manera de ver la vida. Aún sigo oyendo resonar tus dichos, tu sabiduría, tu vitalidad y tu fuerza. **A mi abuelo Manolo**, que aunque se fue hace años, nunca me dejarán de asombrar sus hazañas, lo divertido que fue y la manera de encarar la vida y después, la enfermedad y la muerte. **A mi abuelo Exoristo**, por ser el sacrificio, la perseverancia, la valentía y la humildad personificados.

**A mis tíos y mis primos**, con los que he crecido jugando de la mano y que hoy me siguen acompañando como los amigos que son. **A Irene y a Miguel**, con los que he crecido y con los que he pasado mis mejores años en Granada.

A mis animalitos **Pilar, Alicia, Raquel, Rebeca, Lucía, Ester, Jenifer y Aitana**, aunque nos separamos hace muchos años para estudiar cada una a una ciudad, siempre volvemos a la casilla de salida, justo donde lo dejamos. Cada día más diferentes y cada día más unidas. Es precioso ver cómo las cosas sanas y fuertes perduran.

**A Violeta y Ana**, por las risas que este tridente me ha dado, que han sido la gasolina de mis lunes. A mis niñas de enfermería **Chio, Raquel, Belén, Lola y Araceli**, compañeras de batalla en esta profesión, tan sacrificada pero tan bonita.

Al **Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública**. A todas las personas que integran esta gran institución, de las que he tenido la oportunidad de aprender tanto y desarrollarme profesionalmente y sobre todo, a nivel personal. Me quedo con las clases magistrales, pero también con las risas en los desayunos, con los consejos en el pasillo y con las cervezas de los viernes.

A **Aurora**, a quien le debo la gran oportunidad de embarcarme en este proyecto e iniciarme este mundo tan duro, pero tan maravilloso como es la docencia y la investigación.

A las personas que han hecho posible la lectura de esta tesis doctoral. Los participantes que, de forma altruista, nos han cedido parte de su tiempo, nos han abierto de par en par sus vidas y nos han dejado compartir los resultados de este trabajo de investigación.

---

A todo el personal de los centros de salud que me han echado tantos cables cuando lo he necesitado.

A **Beatriz**, a quien le debo la tesis que hoy presento, así como todo lo aprendido sobre investigación estos años. Gracias por tu implicación, por los mensajes a deshora, por tu entrega, por tu perfeccionismo y por tu visión crítica de todo.

A **Sheila, Quique, Cris y Curro**, por esos momentos de descanso tan necesarios del laboratorio que hemos compartido.

A mis compañeras, con las que he compartido la ardua a la par que gratificante tarea de intentar mejorar la salud de tantas personas: **Naomi, Alicia, Silvia, Carmen, Rosa y Amira**.

Con la lectura de esta tesis doctoral concluyen unos años en los que he experimentado el mayor crecimiento a todos los niveles. Hoy me considero mejor persona y ello ha sido gracias a todas las vivencias que este camino me ha ido poniendo por delante. En esta andanza, he tenido la mejor compañera de batallas, **Laura**. Gracias por estos años.



---

## ÍNDICE

---

## ÍNDICE

Agradecimientos.....	5
Agradecimientos.....	6
Índice.....	9
Índice.....	10
Índice de Figuras.....	13
Índice de Tablas.....	16
Lista de Abreviaturas.....	18
Resumen / Abstract.....	22
Resumen.....	23
Abstract.....	27
Introducción.....	30
1 Introducción.....	31
1.1 Síndrome metabólico.....	31
1.1.1 Epidemiología descriptiva y analítica.....	37
1.1.2 Fisiopatología del síndrome metabólico.....	45
1.2 Complicaciones asociadas al síndrome metabólico.....	47
1.2.1 Diabetes mellitus tipo 2.....	47
1.2.2 Enfermedad cardiovascular.....	50
1.2.3 Herramientas para el cálculo del riesgo cardiovascular.....	53
1.2.4 Síndrome metabólico y fragilidad ósea.....	55
1.2.5 Herramientas para el diagnóstico de fragilidad ósea.....	58
1.3 Bases fisiológicas y patogénicas de la enfermedad cardiovascular y de la fragilidad ósea.....	62
1.3.1 Osteocalcina y osteocalcina infracarboxilada.....	65
1.4 Prevención de enfermedad cardiovascular y fragilidad ósea en pacientes con síndrome metabólico.....	68
1.4.1 Calidad de la dieta.....	68
1.4.2 Ejercicio físico.....	72
1.4.3 Tratamiento farmacológico.....	75

---

Justificación.....	79
2 Justificación .....	80
Hipótesis y objetivos / Hypothesis and aims.....	82
3 Hipótesis y objetivos .....	83
3 Hypothesis and aims .....	84
Pacientes y métodos .....	85
4 Pacientes y métodos.....	86
4.1 Población de estudio.....	86
4.1.1 Características de la población .....	86
4.1.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	86
4.2 Diseño del estudio.....	89
4.3 Variables del estudio.....	89
4.3.1 Variables sociodemográficas.....	89
4.3.2 Variables clínicas.....	90
4.3.3 Variables bioquímicas.....	90
4.3.4 Parámetros óseos .....	91
4.3.5 Variables sobre hábitos de vida .....	93
4.3.6 Estimación del RCV .....	94
4.4 Análisis estadístico .....	94
4.4.1 Estimación del tamaño de muestra .....	94
4.4.2 Análisis estadístico.....	95
Resultados.....	96
5 Resultados .....	97
5.1 Características clínicas y sociodemográficas de la población de estudio. ....	97
5.1.1 Relación entre el RCV y los factores determinantes del SM y la DM2 con los niveles séricos de OCi a nivel basal .....	101
5.2 Evolución del RCV, de los factores determinantes del SM y la DM2, y de los niveles séricos de OCi en la población de estudio a los 6 y 12 meses de seguimiento	103
5.3 Relación entre los hábitos de vida y la pérdida de peso con el RCV, los factores determinantes del SM y la DM2 y los niveles séricos de OCi .....	107

---

5.4	Evolución de los valores séricos de OCi a los seis y doce meses de seguimiento y su relación con los factores determinantes del SM y la DM2 y con el RCV.....	117
5.4.1	Variables correlacionadas con los niveles de OCi .....	118
5.4.2	Relación entre los niveles séricos de OCi y el RCV.....	124
5.4.3	Utilidad del nivel sérico de OCi como predictor del RCV.....	129
5.4.4	Valores séricos de OCi como predictor de DM2 al inicio, a los seis y a los doce meses de seguimiento.....	129
5.5	Evolución de la calidad ósea de un subgrupo de mujeres de la cohorte a los 12 meses de seguimiento y estudio de su relación con los niveles séricos de OCi.....	132
5.6	Relación entre la calidad ósea de un subgrupo de mujeres de la cohorte y la pérdida de peso, la calidad de la dieta y la actividad física. ....	136
	Discusión .....	139
6	Discusión .....	140
1.1.	Principales hallazgos .....	141
1.2.	Interpretación y comparación de los resultados obtenidos con otros estudios	143
1.3.	Limitaciones y fortalezas.....	160
1.4.	Utilidad clínica y transferencia .....	162
1.5.	Futuras líneas de investigación.....	163
	Conclusiones/ Conclusions.....	165
7	Conclusiones / Conclusions .....	166
	Bibliografía .....	167
8	Bibliografía.....	168
	Anexo .....	201

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Documentos publicados sobre síndrome metabólico desde 1975 hasta 2020 (SCOPUS, 2020)

**Figura 2.** Prevalencia de sobrepeso ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ajustada por edad ( $> 20$  años) y sexo desde 1980 a 2013 (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017)

**Figura 3.** Prevalencia de obesidad abdominal ajustada por edad en España (Gutiérrez-Fisac, 2012)

**Figura 4.** Proyección demográfica de la población española para ambos sexos (INE, 2016)

**Figura 5.** Factores relacionados con el SM

**Figura 6.** Prevalencia de HTA, hipercolesterolemia y DM2 en la población española (ENSE, 2017)

**Figura 7.** Inicio de la lesión aterosclerótica (Fernández-Ortiz, 1998)

**Figura 8.** Relación entre bajo DMO y riesgo de fractura expresado en el número de mujeres con fractura osteoporótica por 1000 personas/año de seguimiento (Siris et al, 2004)

**Figura 9.** Evaluación de la MO por TBS (Martineau, 2017)

**Figura 10.** Representación esquemática de la interrelación entre células óseas, sistema vascular, tejido adiposo y metabolismo energético (Reyes-García, 2011)

**Figura 11.** Síntesis y carboxilación de la osteocalcina (Motyl, McCabe y Schwartz, 2010)

**Figura 12.** Regulación de la activación de osteocalcina y señalización del receptor de insulina en los osteoblastos (Confavreux, 2011)

---

**Figura 13-a.** Evolución del riesgo cardiovascular según el score Framingham en los sujetos con DM2 prevalente a los 6 y 12 meses de seguimiento.

**Figura 23-B.** Evolución del riesgo cardiovascular según el score Framingham en mujeres a los 6 y 12 meses de seguimiento.

**Figura 14.** Evolución del nivel de actividad física al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento.

**Figura 15-a.** RCV medido por CV-ZS según el nivel de actividad física al inicio del estudio.

**Figura 15-b.** RCV medido por CV-ZS según el nivel de actividad física a los 6 meses de seguimiento.

**Figura 15-c.** RCV medido por CV-ZS según el nivel de actividad física a los 12 meses de seguimiento.

**Figura 16.** Riesgo cardiovascular CV-ZS según sedentarismo al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento.

**Figura 17.** Disminución de las cifras de TA media a los 12 meses de seguimiento en hombres según terciles de adherencia a la dieta mediterránea.

**Figura 18.** Niveles de Oso-teocalcina infracarboxilada al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento en la población total y por sexo.

**Figura 19.** Niveles séricos de Oso-teocalcina infracarboxilada basales, a los 6 y 12 meses de seguimiento según el RCV considerando el P50 de CV-ZS.

**Figura 20.** Niveles séricos de Oso-teocalcina infracarboxilada en mujeres al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento según el RCV considerando el P50 de CV-ZS

**Figura 21.** Relación entre los niveles de Oso-teocalcina infracarboxilada al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento y los niveles de HDL-C

---

**Figura 22.** Relación entre los niveles de Oseocalcina infracarboxilada a los 6 y 12 meses de seguimiento y los niveles de HbA1c

**Figura 23-A.** Curva ROC para analizar la utilidad de los niveles de OCi como estimador del riesgo de DM2 en pacientes con SM basal

**Figura 23-B.** Curva ROC para analizar la utilidad de los niveles de OCi como estimador del riesgo de DM2 en pacientes con SM a los 6 meses de seguimiento

**Figura 23-C.** Curva ROC para analizar la utilidad de los niveles de OCi como estimador del riesgo de DM2 en pacientes con SM a los 12 meses de seguimiento

**Figura 24.** DMO y T-Score según edad a los 12 meses de seguimiento.

**Figura 25.** Relación entre el riesgo cardiovascular medido según CV-ZS y Framingham y la puntuación de TBS a los 12 meses de seguimiento

**Figura 26.** Valores de T-Score de cadera según terciles de ADM a los 12 meses de seguimiento

**Figura 27.** Puntuación de FRAX a los 12 meses de seguimiento según terciles de ADM.

**Figura 28.** Trabecular bone score según el nivel de actividad física basal según RAPA-1

---

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS.

**Tabla 2.** Criterios de inclusión y de exclusión

**Tabla 3.** Características basales de la población de estudio por sexo

**Tabla 4.** Características basales de la población de estudio por RCV (P50 del CV-ZS)

**Tabla 5.** Evolución del RCV, de los factores determinantes del SM y de la DM2, y de los valores séricos de OCi

**Tabla 6.** Cambios en los factores determinantes del SM y de la DM2, RCV y valores séricos de OCi según terciles de pérdida de peso a los 6 y 12 meses de seguimiento.

**Tabla 7.** Variables predictoras de la pérdida de peso a los 6 y 12 meses de seguimiento.

**Tabla 8.** Factores determinantes del SM y de la DM2, RCV y valores séricos de OCi según actividad física basal, a los 6 y 12 meses de seguimiento.

**Tabla 9.** Cambios en los factores determinantes del SM y de la DM2, RCV y valores séricos de SCL y de OCi según la adherencia a la dieta mediterránea a los 6 y 12 meses de seguimiento.

**Tabla 10.** Niveles séricos de OCi basales y a los 6 y 12 meses de seguimiento según la presencia de DM2.

**Tabla 11.** Niveles de OCi basales según nivel de actividad física y ADM a los 6 y 12 meses de seguimiento

**Tabla 12.** Variables correlacionadas con los niveles séricos de OCi basales y a los 6 y 12 meses de seguimiento.



---

**Tabla 13.** Determinantes del SM, DM2 y RCV según los percentiles 25 y 50 de las concentraciones de OCi

**Tabla 14.** Determinantes del SM, DM2 y RCV según los percentiles 25 y 50 de las concentraciones de OCi en pacientes sin DM2

**Tabla 15.** Calidad ósea basal y a los 12 meses de seguimiento de un subgrupo de mujeres.

**Tabla 16.** Calidad ósea del subgrupo de mujeres basal y a los 12 meses de seguimiento según la presencia de DM2.

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

25OHD: Calcifediol

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

ADA: American Diabetes Association

ADM: Adherencia a la dieta Mediterránea

AGEs: Productos de glicación avanzada

AGLs: Ácidos grasos libres

AHA: American Heart Association

ANCOVA: Análisis univariante de varianza

ANOVA: Análisis de varianza de una vía

AOPPs: Productos proteicos de oxidación avanzada

AOVE: Aceite de oliva virgen extra

ARA: Antagonistas de los receptores de angiotensina

ATP III: Adult Treatment Panel III

AUC: Area under the curve

BMD: Bone mass density

BMO: Bone mineral density

CMLV: Células del músculo liso vascular

CVD: Cardiovascular disease

CV-ZS: Cardiovascular Z-Score

C $\beta$ : Células beta pancreáticas

---

DE: Desviación estándar

DM2: Diabetes tipo 2

DMO: Densidad mineral ósea

DXA: Absorciometría dual de rayos X

ECV: Enfermedad cardiovascular

EGIR: European Group for Study of Insulin Resistance

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ENT: Enfermedades crónicas no transmisibles

ENSE: Encuesta de salud española

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool

GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL-C: Lipoproteína de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

IBERICAN: Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal

IC: Intervalo de confianza

IDF: International Diabetes Federation

IECA: Enzima convertora de angiotensina

IGF-1: Factor de crecimiento insulino-símil

IMC: Índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

---

IOM: Instituto de Medicina de los EEUU

ISCD: Sociedad Internacional de Densitometría Clínica

LDL-C: Lipoproteína de baja densidad

MetS: Metabolic syndrome

MGP: Proteína Gla de matriz

MO: Microarquitectura ósea

NCEP: National Cholesterol Education Program

NEFA: Ácidos grasos no esterificados

NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey

NORA: The National Osteoporosis Risk Assessment

NSE: Nivel socioeconómico

OC: Osteocalcina/ Osteocalcin

OCi: Osteocalcina infracarboxilada

OMS: Organización mundial de la salud

OP: Osteoporosis

OPG: Osteoprotegerina

OPN: Osteopontina

OR: Odd ratio

oxLDL: Lipoproteínas de baja densidad susceptibles de ser oxidadas

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno

PPAR: Receptores activados de proliferación de los peroxisomas

---

PIG: Polipéptido inhibidor gástrico

PREDIMED: Prevención con dieta Mediterránea

PTH 1-84: Parathormona intacta

RAPA: Rapid Assessment of Physical Activity

RCV: Riesgo cardiovascular

REGICOR: Registre Gironí del Cor

ROC: Receiver Operating Characteristic

SCORE Systematic Coronary Risk Evaluation

SM Síndrome metabólico

T2D: Type 2 diabetes

TA: Tensión arterial

TBS: Trabecular bone score

TNF $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

TRH: Terapia hormonal sustitutiva

ucOC: Undercarboxylated osteocalcin

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

VOP: Velocidad de onda de pulso

UCP 1: Termogenina

---

RESUMEN / ABSTRACT

---

## RESUMEN

Antecedentes y objetivos: El estilo de vida actual es el principal causante del actual incremento exponencial de la obesidad, constituyendo una epidemia a nivel global. En España, aproximadamente el 60% de la población adulta presenta sobrepeso y obesidad. De acuerdo con esta tendencia, se ha estimado un incremento del 16% de casos para el año 2030, lo cual provocaría un aumento del 58% del gasto sanitario asociado.

La conexión existente entre la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad asociada, está siendo actualmente objeto de estudio. Los factores de riesgo involucrados en la fragilidad ósea y en el riesgo cardiovascular (RCV) podrían explicar parcialmente dicha asociación. Ciertas proteínas relacionadas clásicamente con el metabolismo óseo como la osteocalcina (OC) están despertando gran interés por su influencia sobre los eventos cardiovasculares. Esta proteína involucrada en la mineralización ósea, ha mostrado su efecto en la regulación de la secreción y sensibilidad insulínica. Tras su incorporación a la matriz extracelular, libera su fracción infracarboxilada (OCi) al torrente sanguíneo actuando sobre las células beta pancreáticas y los adipocitos tal y como se ha demostrado en modelos animales. Dichos hallazgos le han otorgado al hueso un nuevo rol como órgano endocrino.

La confluencia de la obesidad central y otras alteraciones como la dislipemia, la hipertensión arterial y la hiperglucemia, da lugar al diagnóstico de síndrome metabólico (SM), lo cual supone un aumento de desarrollar cualquier tipo de evento cardiovascular.

La pérdida de peso promovida gracias a una dieta equilibrada junto a la práctica regular de ejercicio físico puede reducir la incidencia de síndrome metabólico y de diabetes tipo 2 así como de las complicaciones cardiovasculares y a nivel osteoarticular que estas provocan. Tal es así que, una intervención basada en la pérdida de peso a través de dieta y práctica de ejercicio, podría mejorar la salud ósea determinada por la microarquitectura ósea y los biomarcadores óseos que participan en la homeostasis ósea y vascular, como la osteocalcina infracarboxilada (OCi).

---

A pesar de la gran bibliografía que sustenta la conexión entre el metabolismo óseo y cardiovascular y las complicaciones asociadas en población con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), los estudios realizados hasta la fecha sobre OCi en población con síndrome metabólico no son concluyentes, siendo necesarios más estudios en humanos. Por tanto, la presente tesis doctoral pretende dar respuesta a los siguientes objetivos:

1. Analizar la evolución de los factores determinantes del síndrome metabólico y la DM2, el RCV así como los valores séricos de OCi al inicio del estudio, a los seis y a los doce meses de seguimiento.
2. Analizar la relación entre los factores determinantes del SM y la DM2 y el RCV y los niveles séricos de OCi según la pérdida de peso, la adherencia a la dieta mediterránea y el nivel de actividad física en la población de estudio.
3. Determinar la influencia de la dieta mediterránea y la práctica de ejercicio sobre los parámetros óseos determinados por Absorciometría dual de rayos X (DXA) y la puntuación de Trabecular bone score (TBS) en un subgrupo de mujeres de la cohorte y analizar su relación con los niveles de OCi y los parámetros del RCV.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio prospectivo de 235 pacientes diagnosticados de SM con una edad comprendida entre los 55 y 75 años (53.2% de mujeres). Se recogieron datos antropométricos y se determinaron los valores bioquímicos y niveles séricos de OCi al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento. El RCV fue calculado como un score CV-ZS global y homogéneo incluyendo los criterios diagnósticos del síndrome metabólico. Los scores de RCV de Framingham y REGICOR fueron estimados con el fin de correlacionar y dar validez al nuevo score calculado. La adherencia a la dieta mediterránea y el nivel de actividad física se recogieron mediante cuestionarios. Los parámetros óseos se determinaron a través de la densidad mineral ósea (DMO) medida por DXA y de la microarquitectura ósea medida por TBS, así como el riesgo de fractura a los 10 años según la puntuación de FRAX a nivel basal y a los 12 meses de seguimiento en un subgrupo de mujeres procedentes de la cohorte. Se realizaron estudios de comparación con los test T student y ANOVA para el estudio descriptivo. Con el fin de analizar la asociación existente entre los niveles de OCi y el RCV se desarrollaron modelos de regresión lineal. Se realizaron análisis de regresión logística y modelos de curva ROC para analizar la utilidad



---

de la determinación de los niveles séricos dicha proteína para estimar el riesgo de presentar diabetes tipo 2 en nuestra población de estudio.

Resultados: Tras 12 meses de seguimiento de nuestra población, nuestros resultados confirmaron la efectividad de la pérdida de peso para mejorar la salud cardiometabólica en pacientes con SM a través de la estabilización del perfil lipídico y glucídico asociados a la reducción de la obesidad central. El RCV estimado según los diferentes scores mostró una disminución significativa en toda la población. La pérdida de peso mostró una asociación con la calidad de la dieta medida según la adherencia a la dieta mediterránea y con el nivel de actividad física de los participantes. Aquellos sujetos físicamente activos mostraron un menor RCV y mejoraron los determinantes del SM, como los niveles de colesterol HDL-C, triglicéridos y la obesidad. Los niveles de OCi mostraron un incremento significativo, especialmente a los 6 meses de seguimiento, aunque a los 12 meses volvieron a disminuir. Las mujeres y la población libre de diabetes mostraron mayores niveles de esta proteína, la cual se correlacionó negativamente con el RCV y positivamente con los niveles de HDL-C que actuaron como predictores de sus niveles séricos. La determinación de OCi se mostró como un estimador útil del riesgo cardiovascular, ya que aquellos pacientes con unos niveles por debajo del percentil 25 mostraron un peor perfil cardiometabólico. Por otra parte, niveles séricos incrementados de OCi mostraron una asociación independiente con un mayor riesgo de desarrollar DM2 en estos pacientes. Los resultados de la salud ósea del subgrupo de mujeres estudiadas mostraron un aumento significativo de la MO a pesar de reducir su puntuación de DMO. Las pacientes diagnosticadas de DM2 obtuvieron una mayor puntuación de DMO a pesar de mostrar una puntuación de TBS significativamente menor que las mujeres sin DM2. La dieta mediterránea y el ejercicio físico mostraron una asociación con los determinantes de la salud ósea.

Conclusiones: Este estudio confirma la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el ejercicio físico con la reducción del riesgo cardiovascular y la mejora del perfil cardiometabólico, lo cual contribuye a la reversión del síndrome metabólico. La determinación de los niveles de OCi podría convertirse en una herramienta útil para una correcta estratificación de la población con SM en cuanto a RCV, especialmente en

---

aquellos sujetos libres de DM2. Además podría representar una estrategia preventiva para caracterizar aquellos sujetos a mayor riesgo y poder establecer las intervenciones oportunas. La OCi se postula además como estimador del riesgo de desarrollar DM2 en la población con SM. Estos hallazgos abren nuevas líneas de investigación dirigidas a evaluar el rol que desempeña esta proteína ósea como biomarcador cardiovascular y como intervención terapéutica. Así mismo el uso de un score cardiovascular global y homogéneo como el CV-ZS podría ser una herramienta muy útil en la práctica clínica y en futuros estudios longitudinales.

---

## ABSTRACT

Background and aim: Current lifestyle is causing a remarkable increase in overweight up to epidemic numbers globally. In Spain, over 60% of the adult population is overweight or obese. According to this trend, an increase of 16% in the number of cases is estimated by 2030 associated with a 58% increase in direct healthcare costs.

An association between osteoporosis, cardiovascular disease (CVD) and cardiovascular-related mortality has been reported. The common risk factors involved in bone fragility and CVD could partially explain this association. Bone-related proteins, such as osteocalcin (OC), are of special interest for the study of CVD. OC is a typically bone protein involved in bone mineralization after incorporation into the extracellular matrix. However, studies in vitro and in animal models have shown that its undercarboxylated fraction (ucOC) is released into the bloodstream, regulating insulin secretion and insulin sensitivity by acting directly on pancreatic beta cells and on adipocytes. These findings have assigned a new role to the bone as an endocrine organ with extra-skeletal functions.

Visceral obesity in conjunction with other disorders, such as dyslipidaemia, hypertension and fasting hyperglycaemia lead to the metabolic syndrome (MetS), conferring thus a larger risk of developing CVD.

Weight loss promoted by a balanced diet along the regular exercise practice can reduce the MetS incidence and type 2 diabetes (T2D) development and the cardiovascular complications and bone disorders they cause. Moreover, it could be associated with the improvement of the bone quality determined by bone microarchitecture measurement and markers involved in both bone and cardiovascular metabolism as is the ucOC.

Although the large bibliography between bone and cardiovascular metabolism and the health outcomes they are associated to, the studies carried out so far in MetS patients are not conclusive, and more human studies are necessary to confirm these results. This doctoral thesis aims were:

- 
1. To analyze the evolution of the cardiometabolic profile, CVR and serum ucOC levels at baseline and after six and twelve months of follow-up in a cohort of MetS patients.
  2. To analyze the influence of weight loss, Mediterranean diet adherence and physical activity on MetS parameters, CVR and serum ucOC levels in the study population.
  3. To determine bone quality through densitometry and TBS and to analyze its association with ucOC serum levels and cardiovascular risk (CVR) parameters in a sample of women from the cohort and to evaluate the influence that weight loss, diet quality and physical exercise practice can have on bone health in those women.

Methods: This one year following-up study included 235 patients with MetS, aged 55-75 years (53,2% women). Anthropometric data, lipid and glucose profile and circulating ucOC levels were measured at baseline and after six and twelve months of following. CVR was determined as a global and unified score of the diagnostic criteria for MetS (CV-ZS). Framingham and REGICOR scores were calculated to correlate to CV-ZS. Physical activity and Mediterranean diet adherence were assessed. Bone mass density (BMD) and microarchitecture bone were determined at baseline and 12 after months in a women subgroup from the cohort and BMD and microarchitecture bone adjusted FRAX score was estimated when this data was available. T student and ANOVA tests were performed to descriptive assessment. Linear regression model was performed in order to analyze the association between circulating ucOC and CVR. A receiver operating curve (ROC) was performed to analyze the utility of ucOC as T2D risk estimator in our study population.

Results: After 12 months following-up of the study population our results confirmed that weight loss can improve cardiometabolic health in MetS patients. They improved their lipid and glycemic profile through the obesity reduction. CVR determined by the calculated scores showed a significant decrease in the study population. Weight loss was associated with the diet quality improvement measured by the Mediterranean diet adherence and with the increase of physical practice. Participants that showed higher physical activity showed lower CVR and improved MetS determinants rates as HDL-C, triglycerides levels

---

and the obesity. UcOC levels showed a significant increase on average at 6 months of follow-up, however it decreased at 12 months reaching baseline rates. Women and MetS non T2D population showed the highest levels of ucOC which was correlated negatively with CVR and positively with HDL-C. UcOC serum levels appeared to be a CVR estimator in MetS since patients below the 25 percentile of ucOC levels showed a worse cardiometabolic profile. Moreover ucOC levels was associated with T2D in those patients. Bone health results of the subgroup women we studied showed an improvement of the bone quality though of TBS although they did not increased their BMD score. T2D women showed higher BMD, however they showed lower TBS than women diagnosed with T2D. Mediterranean diet and physical activity showed an association with some of the bone health determinants.

Conclusion: The present study confirms that weight loss, Mediterranean diet adherence and physical activity are associated with CVR reduction and MetS determinants improvement and moreover MetS reversion. The measurement of circulating ucOC could be a useful tool to identify increased cardiovascular and T2D risk in MetS patients without T2D. The measurement of circulating ucOC levels could become a strategy to identify MetS patients at high risk in order to establish preventive and therapeutic approaches. In addition, lower serum levels of ucOC could contribute to T2D development. These findings break new ground for new research lines to evaluate the role of ucOC as a biomarker and as a potential therapeutic target, as well as the usefulness of CV-ZS in clinical practice in future longitudinal studies.

---

## INTRODUCCIÓN

---

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 Síndrome metabólico

Con el fin de contextualizar las características clínicas de la patología que aborda esta tesis doctoral, se exponen a continuación las diferentes definiciones que han sido recogidas hasta la actualidad del síndrome metabólico (SM), exponiendo las discrepancias y criterios comunes a cada una de ellas.

El SM es una compleja enfermedad caracterizada por la agrupación de tres o más factores de riesgo cardiovascular (RCV) interconectados entre sí, que produce anualmente unos altos costes socioeconómicos a nivel global, siendo considerado en la actualidad como una epidemia. Por ello, desde el año 1975, el interés científico sobre su estudio y las patologías asociadas no ha dejado de aumentar (Figura 1. *Documentos publicados sobre síndrome metabólico desde 1975 hasta 2020*).

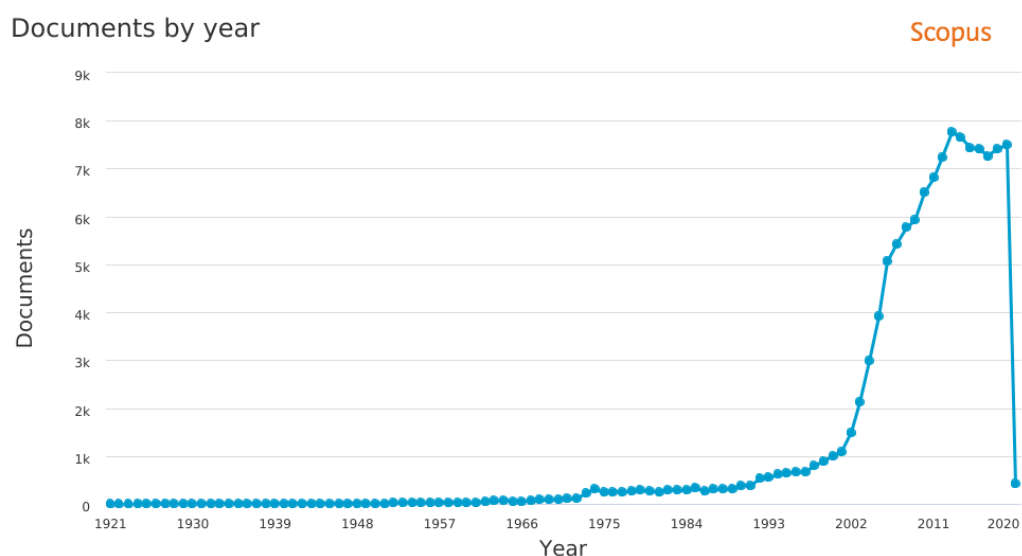


Figura 1. Documentos publicados sobre síndrome metabólico desde 1975 hasta 2020 (SCOPUS, 2020)

---

El SM se considera como un conjunto de alteraciones metabólicas determinado por la presencia de sobrepeso u obesidad junto a tres de los siguientes factores: obesidad central, disminución de las concentraciones de colesterol HDL (HDL-C), incremento de las concentraciones de colesterol LDL (LDL-C), elevación de las concentraciones de triglicéridos, aumento de la presión arterial o hiperglucemia basal en ayunas (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad se define como la acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es una herramienta sencilla y representa la forma más usual de medir esta condición en la población, sin embargo, cabe señalar que los puntos de corte del IMC para clasificar a los sujetos, no son rotundos y deben ser ajustados en función de la población que se analice (2). Según los puntos de corte estándar, se considera que un sujeto presenta sobrepeso cuando su IMC es superior a 25 kg/m<sup>2</sup> y obesidad cuando este se eleva por encima de los 30 kg/m<sup>2</sup> (3). Un IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup> indica obesidad mórbida, cuyo tratamiento implica estrategias de pérdida de peso como la cirugía bariátrica acompañada de una intervención nutricional (4).

La confluencia de desórdenes que implica el diagnóstico de SM confiere un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2), aterosclerosis así como una mayor propensión a sufrir cualquier tipo de evento cardiovascular. En el estudio de los factores que favorecen el SM, han cobrado gran importancia aparte de la resistencia a la insulina, la presencia de un estado protrombótico y proinflamatorio.

Desde los años 80, la literatura científica ya establecía una asociación entre la obesidad abdominal, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina. Estos factores conducen a una disfunción endotelial y a una alteración del perfil lipídico, produciendo una inflamación a nivel vascular y favoreciendo el desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y por tanto, incrementando el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y aterosclerosis (5–7). Sin embargo, no fue hasta el año 1988 cuando se definió por primera vez este clúster de factores de riesgo predisponente a la enfermedad coronaria y a la DM2 como una única patología, asignándole el término de “Síndrome X”. Esta definición fue basada principalmente en la acción de la resistencia a la insulina como factor de riesgo central en el desarrollo de DM2, aterosclerosis y cualquier evento cardiovascular (8).



---

En el año 1998, la OMS sugirió una definición práctica que más tarde sería revisada y ampliada (9). En esta, el SM quedó definido como la presencia de intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y un estado prediabético o DM2 junto a dos o más de los siguientes factores:

1. Presión arterial por encima de 140/90 mm Hg
2. Triglicéridos por encima de 150 mg/dL y/o HDL-C por debajo de 35 mg/dL en hombres y por debajo de 39 mg/dL en mujeres.
3. Obesidad central, determinada por un ratio del perímetro de cintura/cadera superior a 0.9 en hombres y 0.85 en mujeres y/o un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.
4. Microalbuminuria: tasa de excreción urinaria de albúmina superior a 20 µg/min

Esta definición hacía un gran hincapié en la necesidad de describir de forma clara los componentes esenciales del SM así como la importancia relativa de cada uno de ellos, dando lugar a una definición muy técnica y poco práctica en la rutina clínica.

Posteriormente, el grupo europeo para el estudio de la definición de la resistencia a la insulina, el European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR) propuso una modificación de la definición de la OMS, hablando del “síndrome de resistencia a la insulina” en lugar de “síndrome metabólico”. De acuerdo con esta definición, los criterios para el diagnóstico de SM pasaron a ser la presencia de una insulinemia unida a dos o más de los siguientes factores:

1. Obesidad abdominal: perímetro de la cintura igual o superior a 80 cm en mujeres y superior a 94 cm en hombres.
2. Tensión arterial sistólica y diastólica por encima de 140/90 mm Hg respectivamente.
3. Triglicéridos por encima de 150 mg/dL y/o HDL-C por debajo de 39 mg/dL para hombres y por debajo de 49 mg/dL para mujeres.
4. Glucemia basal alterada sin diagnóstico de DM2.

---

Esta definición otorgó un mayor peso a la obesidad abdominal determinada mediante el perímetro de cintura, estableciendo puntos de corte para medir el RCV, dejando de formar parte de los criterios factores como el IMC, que guardan gran relación con la obesidad generalizada, pero no con la obesidad central. Esta pasa a ser cuantificada gracias al perímetro de la cintura en lugar del ratio cintura-cadera utilizada en la definición de la OMS.

Esta nueva definición parecía más precisa en comparación con la definición de la OMS, sin embargo, esta definición excluía la DM2 como factor de riesgo para el diagnóstico de SM debido a la inclusión de la resistencia insulínica como factor de riesgo primario para su desarrollo. Por otra parte, la microalbuminuria tampoco se consideraba componente del SM en esta definición.

La propuesta del EGIR sienta las bases para la definición de SM recogida en el informe del panel de expertos para la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia del “National Cholesterol Education Program” (NCEP), en el año 2001 (10). El SM quedó definido como la concurrencia de tres o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad abdominal: perímetro de la cintura igual o superior a 88 cm en mujeres y superior a 102 cm en hombres.
2. Triglicéridos por encima de 150 mg/dL
3. Cifras de HDL-C por debajo de 40 mg/dL en hombres y por debajo de 50 mg/dL en mujeres.
4. Presión arterial sistólica y diastólica por encima de 130/85 mm Hg respectivamente.
5. Glucemia basal por encima de 110 mg/dL.

Esta definición difiere en gran medida de la aportada por la OMS, ya que el NCEP no establecía como criterio obligatorio la resistencia a la insulina, acuñándole de nuevo el término de “síndrome metabólico”. Los niveles disminuidos de HDL-C y la hipertrigliceridemia pasan a ser dos criterios aterogénicos aislados, en lugar de considerar la dislipemia como un único componente y los puntos de corte para la HTA y

---

el HDL-C son en este caso más conservadores que los sugeridos en la definición de la OMS.

Al no incluir las cifras de microalbuminuria como criterio, la definición del NCPE aparece como la más aplicable en la práctica clínica. El estado proinflamatorio y protrombótico, son también considerados como componentes del SM, aunque no se incluyen como criterios imprescindibles para el diagnóstico de SM.

A partir de este panel de expertos se establecieron las recomendaciones para el tratamiento del adulto con hipercolesterolemia “Adult Treatment Panel III” (ATP III), clasificando el RCV en tres categorías:

- **RCV alto:** Presencia de enfermedad coronaria establecida u enfermedad aterosclerótica, DM2 o factores de riesgo que confieren un RCV a 10 años superior al 20% (según la puntuación del score obtenido utilizando los datos del Estudio Framingham, basado en la edad, el colesterol, el HDL-C y la presión arterial sistólica).
- **RCV medio:** Presencia de dos o más factores de RCV definidos en el NCPEP como la edad, el tabaquismo, HTA, HDL-C menor a 40 mg/dL y presencia de antecedentes familiares de ECV.
- **RCV bajo:** Presencia de uno o ningún factor de RCV de los descritos anteriormente.

Investigadores de todo el mundo apoyaron la definición del NCEP por su relativa simplicidad y su aplicabilidad en la práctica clínica al no requerir complejas pruebas diagnósticas, además de por su mayor utilidad a la hora de realizar estudios poblacionales en comparación con los criterios propuestos por la OMS. No obstante, uno de sus inconvenientes radica en su menor precisión para clasificar a los pacientes con resistencia insulínica. Por otro lado, algunas investigaciones mostraron incompatibilidad para aplicar el punto de corte del perímetro de la cintura en países asiáticos, lo cual requería la revisión de los mismos ajustando por las características étnicas de cada población (11).

---

Por su parte, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) continuó decantándose por el término de “síndrome de resistencia a la insulina”. Además, excluyó a la obesidad central de los criterios diagnósticos, al considerarla como un factor contribuyente de la resistencia insulínica, más que una consecuencia de esta. Además, de acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (ADA), se estableció un límite de las cifras de glucemia basal más conservador, disminuyéndolo a 100 mg/dL en lugar de 110 a mg/dL (12).

La AACE también excluyó la DM2 como criterio diagnóstico y señaló factores como la aterosclerosis, la presencia de ECV, el síndrome de ovario poliquístico y la hiperuricemia como factores determinantes en la clínica del síndrome de resistencia a la insulina. Los componentes del SM según la AACE quedarían de la siguiente manera:

1. Perímetro de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres
2. Intolerancia a la glucosa, glucemia basal > 100 mg/dL o tratamiento farmacológico
3. Dislipemia
  - Triglicéridos > 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
  - HDL-C < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento farmacológico para aumentar el HDL-C
4. Tensión arterial sistólica > 130 mm Hg, tensión arterial diastólica > 85 mm Hg o tratamiento antihipertensivo

Dado el escaso consenso entre las diferentes definiciones del SM, en especial para establecer el punto de corte para el perímetro de cintura en la determinación de obesidad abdominal, la International Diabetes Federation (IDF) elaboró una nueva definición del SM cuyo objetivo fue precisar los criterios de la patología garantizando su aplicabilidad en la práctica clínica (13). En esta, se consideró la obesidad central como componente fundamental para el diagnóstico de SM. La obesidad o sobrepeso se recogieron según el perímetro de cintura ajustada por etnia y sexo, estableciendo como punto de corte para la población europea en 94 cm para hombres y 80 cm para las mujeres.

---

La confirmación del diagnóstico de SM según la IDF vendría dada por la presencia de obesidad central unida al menos a dos de los siguientes parámetros:

1. Triglicéridos por encima de 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o tratamiento previo para la hipertrigliceridemia.
2. Cifras de HDL-C por debajo de 40 mg (1.03 mmol/L) en hombres y por debajo de 50 mg/dL (1.03 mmol/L) en mujeres o tratamiento previo para hipercolesterolemia.
3. Presión arterial sistólica y diastólica por encima de 130/85 mm Hg respectivamente o tratamiento previo con antihipertensivos.
4. Glucemia basal alterada (por encima de 100 mg/dL) o diagnóstico previo de DM2.

Tras esta definición, cuyo objetivo era un consenso a nivel global, la ADA de acuerdo con la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes, emitió un comunicado cuestionando de nuevo el término de “síndrome metabólico” concluyendo que la definición propuesta por la IDF, no reunía la suficiente información para designar la patología como un síndrome.

A pesar de estas críticas, la definición de la IDF aborda necesidades clínicas y de investigación y representa una herramienta diagnóstica asequible e idónea para su aplicación en los distintos grupos de población a nivel global. No obstante, la creciente epidemia de DM2 y ECV en todo el mundo, parece una razón suficiente para identificar y tratar a las personas que presentan el SM así como para continuar investigando las causas de este síndrome.

### 1.1.1 Epidemiología descriptiva y analítica

En el siglo XXI la pandemia de enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) ha llegado a encabezar la lista de causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados y los países en desarrollo (14).

---

Anteriormente, este tipo de enfermedades afectaban principalmente a las sociedades económicamente más avanzadas y con un alto nivel de desarrollo, sin embargo, la transición socioeconómica y la occidentalización que ha tenido lugar en los países en vías de desarrollo, ha producido un gran incremento en la prevalencia de estas patologías, equiparándose a la de países con mayores ingresos (15).

El sobrepeso y la obesidad operan como factores de riesgo para el desarrollo y las complicaciones asociadas a las ENT, constituyendo la exposición que más años de vida perdidos ajustados por discapacidad producen en el mundo (16). En la actualidad, esta epidemia está llegando a cifras sin precedentes, y es el eje en el que se articulan el resto de criterios para el diagnóstico de SM, tal y como se recoge en sus numerosas definiciones antes descritas.

Según la encuesta global de obesidad llevada a cabo en 2015 en 195 países, cuyos resultados se publicaron en el *New England Journal of Medicine*, 604 millones de adultos y 108 millones de niños padecen obesidad (17). Desde el año 1980, la prevalencia de obesidad había doblado sus cifras en 73 países y en algunos la había triplicado (Figura 2. *Prevalencia de sobrepeso ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ajustada por edad (>20 años) y sexo desde 1980 a 2013*

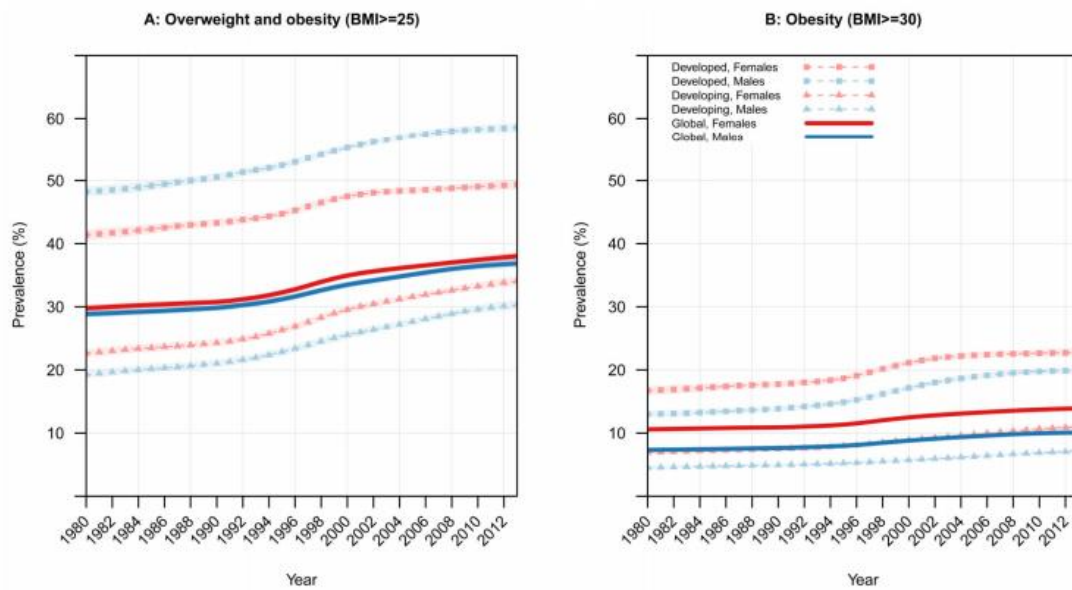


Figura 2. Prevalencia de sobrepeso ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) ajustada por edad (>20 años) y sexo desde 1980 a 2013 (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017)

La incidencia y la prevalencia de SM que se ha descrito a lo largo de los años, sigue una línea prácticamente paralela a la de la DM2 y la obesidad. Por ello, independientemente de los criterios utilizados para su definición, la prevalencia es significativamente más alta en los países occidentales.

La complejidad previamente observada en la definición del SM tanto para la determinación de sus componentes como de los valores umbrales establecidos para su diagnóstico, ha dificultado la comparación de incidencia del SM en los distintos grupos de población. Por ello, no existen atlas disponibles que reflejen fielmente la distribución del SM a nivel global. No obstante, considerando que el SM es tres veces más frecuente que la DM2, se podría estimar su prevalencia en un cuarto de la población mundial. En otras palabras: en la actualidad, al menos un billón de personas en el mundo presentarían SM (18).

En España la prevalencia de sobrepeso en mayores de 18 años supera el 35% en hombres y mujeres, de los cuales el 23% presenta obesidad, según el estudio ENRICA (Figura 3. *Prevalencia de obesidad abdominal ajustada por edad en España*). De mantenerse esta

tendencia, se estima un incremento del 16% en la prevalencia de obesidad para el 2030, con un incremento del 58% de los costes directos sanitarios asociados (19).

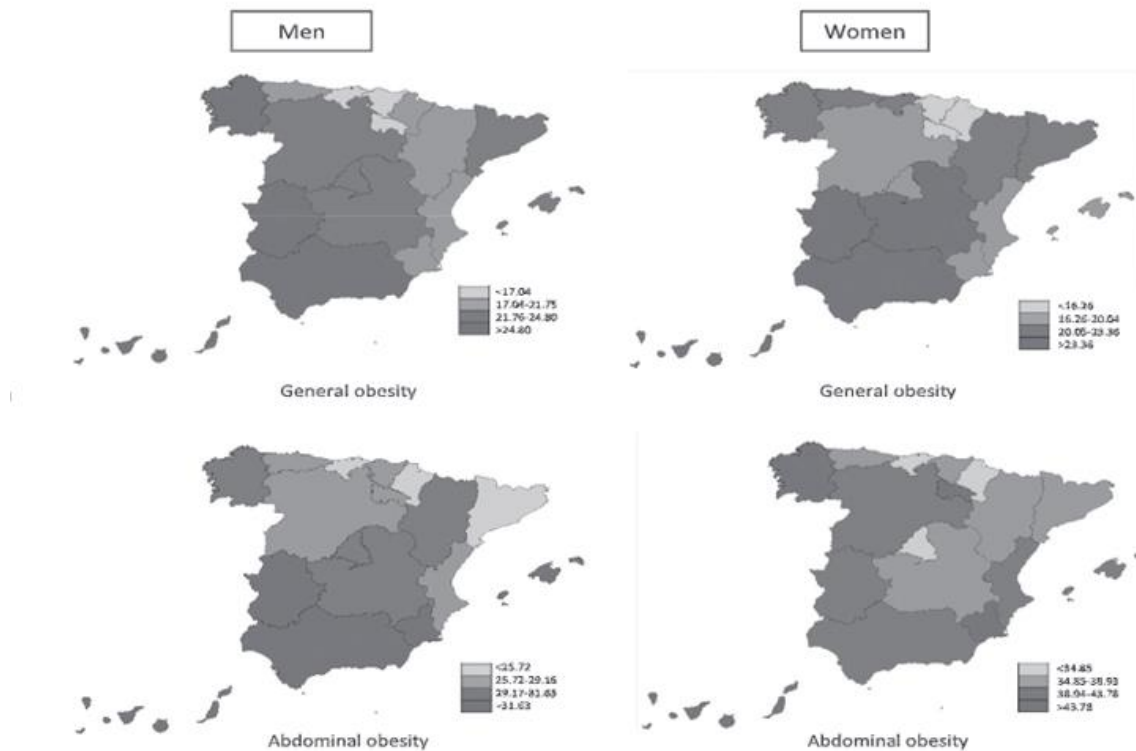


Figura 3. Prevalencia de obesidad abdominal ajustada por edad en España (Gutiérrez-Fisac, 2012)

Los factores relacionados con la obesidad han sido ampliamente descritos en la literatura científica, siendo los más influyentes la edad, el sexo y el nivel socioeconómico (NSE). Las consecuencias del sobrepeso y la obesidad son muy numerosas, especialmente cuando se trata de obesidad mórbida, la cual está creciendo a un ritmo preocupante en nuestro país durante los últimos años (20).

Dado que los diferentes criterios que componen el diagnóstico de SM se asocian de manera independiente con la edad, su prevalencia y la mortalidad asociada aumentan en edades más avanzadas (21,22). Los cambios en la distribución de la grasa corporal y en los factores a nivel metabólico promueven un círculo vicioso que acelera el



---

envejecimiento y la aparición de las enfermedades relacionadas. El envejecimiento supone numerosos cambios a nivel fisiológico, caracterizados por la pérdida de visión, cambios dermatológicos, el proceso degenerativo de la cognición, un descenso en la secreción de hormonas sexuales y de crecimiento y la instauración de un estado proinflamatorio en constante evolución (23–27). Por otro lado, la obesidad central, que es el principal factor determinante del desarrollo de resistencia insulínica y de SM, es un factor altamente ligado a la edad (28).

Tal y como informan los datos demográficos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en España se ha observado un pronunciado descenso de la natalidad, unido a un envejecimiento de la población en constante progresión (Figura 4. *Proyección demográfica de la población española para ambos sexos* ). El índice de fecundidad es del 1,3, siendo uno de los más bajos de los países de nuestro entorno. Si esta tendencia continúa, la esperanza de vida en nuestro país será la más alta en la Unión Europea (29). Ello se debe, no solo al descenso de la natalidad sino por el aumento de la longevidad gracias a características inherentes a nuestra cultura, entre las que cabe destacar la dieta tradicional mediterránea, que ejercen un papel protector sobre la salud de nuestra población (30).

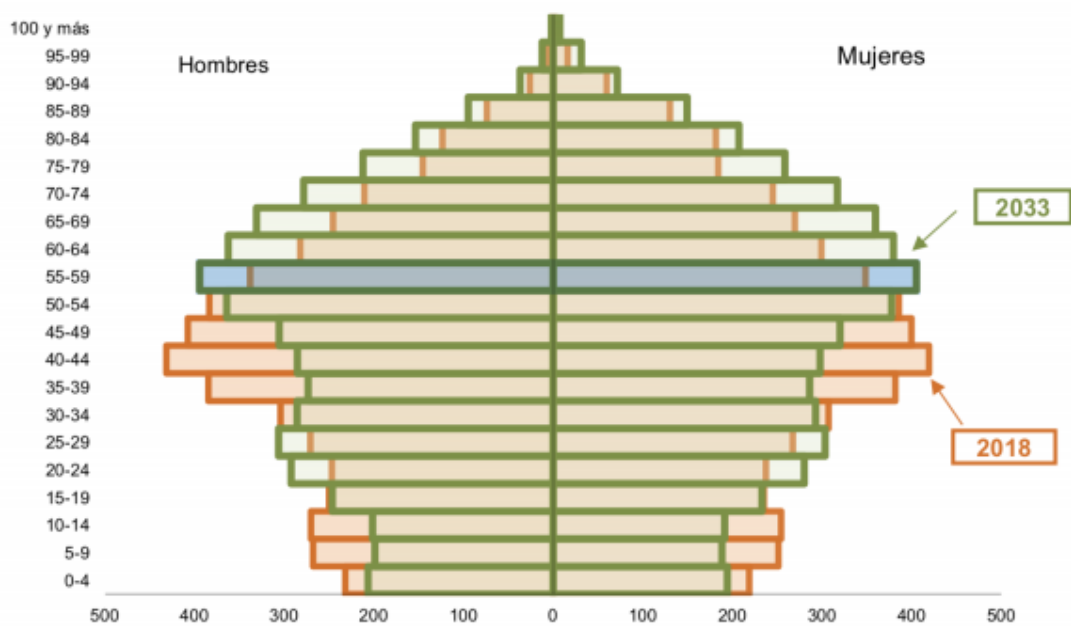
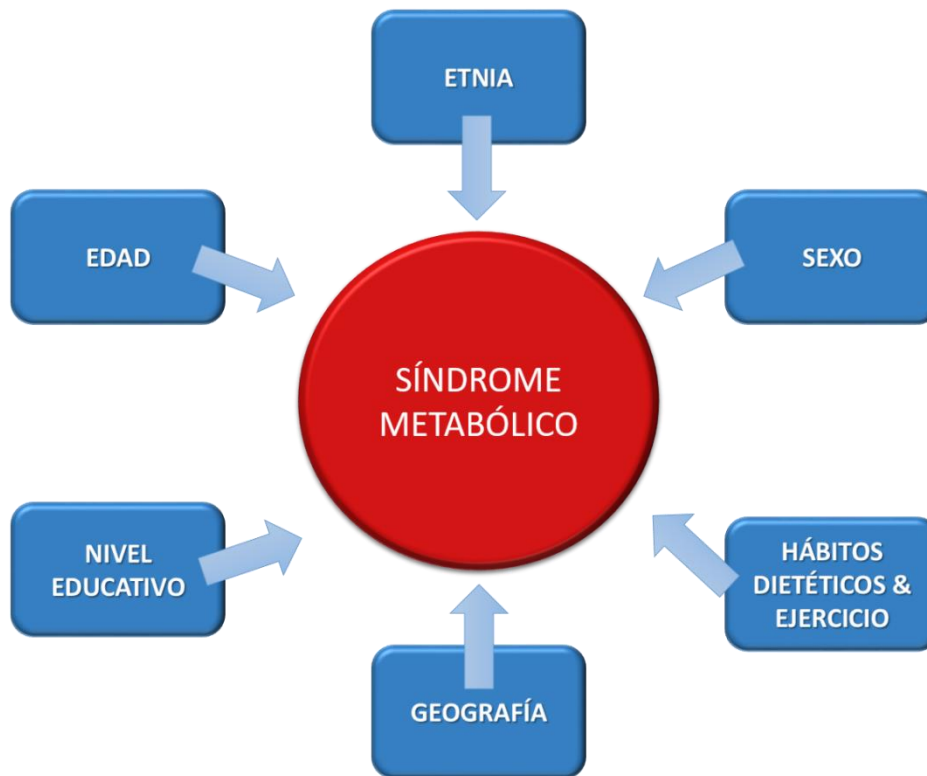


Figura 4. Proyección demográfica de la población española para ambos sexos (INE, 2016)

Los factores de riesgo que más repercusión tienen sobre el desarrollo del SM, tal y como se ha visto en la literatura científica, son la edad, el sexo, los hábitos de vida como la alimentación y la actividad física, el nivel educativo, la etnia y el lugar de procedencia (*¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*). La prevalencia del SM aumenta con la edad de una manera específica según el sexo y la edad: por debajo de los 50 años es ligeramente mayor en los hombres, sin embargo esta tendencia se invierte a partir de esta edad siendo más frecuente en mujeres. Este aumento tan íntimamente ligado a la edad en las mujeres se produce como resultado de varios factores vinculados a los cambios fisiológicos que tienen lugar durante y después de la menopausia tras la caída de los niveles de estrógenos: el incremento de la grasa abdominal, la depleción de las cifras de colesterol HDL-C y en general la alteración del perfil lipídico y el aumento de la resistencia a la insulina, entre otros. Esta tendencia es similar a la observada en el resto de países occidentales, en los que el sobrepeso y la obesidad es más frecuente en hombres que en mujeres para todos los grupos de edad a excepción de los mayores de 65 años (31–33).



*Figura 5. Factores relacionados con el SM*

La asociación existente entre el NSE y el SM en ambos sexos ha sido observada en numerosos estudios de cohortes, poniendo de manifiesto la influencia del nivel de ingresos, el nivel educativo, la ocupación y el estado civil entre otros, sobre los factores de riesgo que componen la patología. La cohorte Lifeline, llevado a cabo en los Países Bajos, con una población de 152.180 personas con edades comprendidas de 6 meses a 93 años, mostró un mayor riesgo de desarrollar SM en hijos de padres con SM (de acuerdo con la definición del NCEP), figurando el NSE y los hábitos de vida (tabaquismo, actividad física y calidad de la dieta) como las variables de mayor peso. Otras variables que mostraron también una fuerte relación con el riesgo de SM fueron la presencia de bajos niveles de HDL-C y de hiperglucemia en ayunas (34). Los resultados de otro estudio de cohortes cuyo seguimiento fue de 27 años realizado en Suecia (Northern Swedish Cohort), mostraron también una asociación entre el desarrollo de SM en la vida adulta y el NSE durante la adolescencia y los primeros años de la edad adulta. En este caso el NSE de los padres también fue determinante en el desarrollo de SM de las mujeres, sin embargo no fue así en el caso de los hombres (35).

---

Este gradiente socioeconómico afecta de forma desigual a hombres y mujeres, observándose una mayor prevalencia en las mujeres con menores ingresos residentes en zonas más desfavorecidas (36,37). En nuestro país, tal y como informan los datos reportados en el estudio ENRICA, la prevalencia de obesidad disminuye significativamente hasta el 10% en las mujeres con estudios universitarios mientras que aquellas con estudios primarios muestran prevalencias superiores al 30% (33). Resulta necesario pues, tener en cuenta otras variables culturales y socioeconómicas para estudiar la prevalencia del SM en la mujer. Por un lado, de forma general las mujeres tienen un nivel de ingresos más bajo, independientemente de cual sea su nivel de estudios. Las tasas de desempleo y de pobreza también son superiores, lo cual puede generar un estrés psicosocial que se encuentra altamente ligado a peores hábitos alimentarios, sedentarismo y en general, a la adopción de unos peores hábitos de vida (38–40).

En la actualidad, hay un interés creciente en el estudio de la importancia de la calidad de la dieta en el desarrollo de las ENT como el SM, medida no solo mediante el cumplimiento de la ingesta recomendada de macro y micronutrientes sino de los patrones dietéticos que sigue la población. La epidemiología nutricional nace con el objetivo de conocer el impacto que tiene la dieta y sus factores asociados sobre la salud de la población. No obstante, esta definición es demasiado reduccionista, puesto que la dieta juega un papel importante en todo su conjunto, teniendo en cuenta los diferentes componentes que la integran, los factores de los estilos de vida y las interacciones que operan entre ellos (41).

Para el abordaje de la obesidad, los grupos de expertos de los Institutos Nacionales de Salud se recomiendan una pérdida de al menos el 10% de peso a través de la intervención sobre el estilo de vida (42). Dicho tratamiento primario debería estar centrado en la implementación de una dieta hipocalórica, de la práctica habitual de actividad física y de una terapia conductual dirigida a mantener en el tiempo la pérdida de peso requerida.

Las guías alimentarias más recientes ponen el foco en la necesidad de mejorar la calidad de la dieta de la población más que en las cantidades. En el estudio PREDIMED

---

(PREvención con Dieta MEDiterránea), uno de los estudios sobre epidemiología nutricional de referencia en la actualidad, pudo comprobarse cómo la adherencia a la dieta mediterránea, caracterizada por un aporte relativamente alto de alimentos ricos en grasas insaturadas de origen vegetal, redujo la incidencia de SM frente a una dieta hipocalórica e hipograsa (43). La calidad de la dieta, medida a través de la densidad y variedad nutricional y el cumplimiento de las ingestas recomendadas para las diferentes poblaciones, mantiene una relación directa con numerosas variables socioeconómicas. Así, en el estudio de Cano-Ibáñez et al., 2019 se observó que el sexo femenino, el nivel educativo y la adherencia a la dieta mediterránea se asociaban con una mayor calidad de la dieta. Además, otros estilos de vida saludables como no fumar y evitar el sedentarismo también operaban como variables independientes asociadas a una densidad nutricional adecuada (44).

### 1.1.2 Fisiopatología del síndrome metabólico

Durante las últimas tres décadas, paralelamente al incremento en las cifras de prevalencia del SM, el interés por el estudio de los mecanismos biológicos que intervienen en el desarrollo de esta patología también ha crecido sustancialmente. La confluencia de las distintas alteraciones que median en el SM hace complejo su abordaje, por lo que existen diversas explicaciones a nivel fisiopatológico.

Tal y como se ha comentado previamente, la IDF entre otros organismos, consideran como factor de riesgo fundamental la obesidad central o abdominal en el desarrollo del SM. Es el exceso de tejido adiposo, en especial el visceral, el desencadenante de la resistencia insulínica y de las alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico, la HTA y la activación de la inflamación. La grasa corporal se clasifica en grasa blanca y grasa parda, según las características de los adipocitos que la componen. El tejido adiposo blanco es el más predominante, constituyendo alrededor del 25% del peso corporal y el principal reservorio de energía. Sin embargo, las células del tejido adiposo pardo son morfológica y funcionalmente diferentes a las de la grasa blanca. El color oscuro que las caracteriza les es conferido gracias a la presencia de mitocondrias en su citoplasma y a su gran vascularización. La grasa parda guarda una relación directa con la termogénesis, gracias

---

a la expresión de la termogenina (UCP 1) (45). En la actualidad, el tejido adiposo ha pasado de ser concebido exclusivamente como un simple reservorio energético a considerarse un tejido metabólicamente activo (46). Es el responsable de la secreción de numerosas sustancias con efectos a nivel endocrino como la leptina, la adiponectina, la resistina, el angiotensinógeno, los ácidos grasos no esterificados (NEFA), el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), la interleuquina 6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), el factor de crecimiento insulino-símil (IGF-1) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Dichas hormonas regulan funciones como la saciedad, el apetito y el metabolismo energético pudiendo ser determinantes para la detección, el tratamiento y la clasificación del riesgo de SM (47).

La resistencia a la insulina es otro mecanismo fisiopatológico clave en el desarrollo y el pronóstico del SM, ya que la insulina juega un importante papel anabólico en el organismo afectando no solo al metabolismo glucídico, lipídico y proteico, sino también al crecimiento, la proliferación, la diferenciación celular y la función endotelial.

Por otro lado, se ha mostrado cómo la obesidad central que caracteriza al SM confiere un estado inflamatorio de bajo grado, que se relaciona con el incremento de las concentraciones de TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, MIF y otros mediadores inflamatorios. Este estado favorece la resistencia a la insulina, agravando el estado proinflamatorio a través del aumento de la concentración de ácidos grasos libres y la inducción del estrés oxidativo (48). Así mismo, el aumento de los niveles de proteína C-reactiva habitual en estos pacientes contribuye a la manifestación del estado proinflamatorio (49,50). Simultáneamente, el paciente con SM puede desarrollar un estado protombótico, caracterizado por un incremento de los niveles de factores procoagulantes: fibrinógeno, factor tisular y factor VII; y por la inhibición de la vía fibrinolítica, caracterizada por la elevación de PAI-1 y la disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno (51).

También se ha encontrado una asociación entre el estrés oxidativo y el SM, de modo que a medida que aumenta el número y la gravedad de los componentes que integran este síndrome, mayor es el grado de nivel oxidativo determinado mediante el aumento de especies reactivas de oxígeno unido a una disminución de la capacidad de eliminar estas

---

especies. Por tanto, la capacidad de eliminar radicales libres del organismo se ve mermada en presencia del SM.

## 1.2 Complicaciones asociadas al síndrome metabólico

Los resultados de esta combinación de los distintos desórdenes que constituyen el SM antes citados, estos pacientes son susceptibles de padecer numerosas complicaciones. Estudios observacionales de gran relevancia han demostrado que la presencia de SM aumenta en 1.5 veces el riesgo de mortalidad por todas las causas, siendo las más comunes la ECV y la DM2. Será en estas dos complicaciones en las que se centra principalmente esta tesis, ya que la presencia de SM confiere 2 veces más riesgo de sufrir cualquier tipo de evento cardiovascular y 5 veces más riesgo de desarrollar DM2 (52–54).

### 1.2.1 Diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es una enfermedad crónica caracterizada por el defecto en la secreción y/o en la acción de la insulina, que da lugar a una hiperglucemia secundaria que provoca un daño tisular, originando importantes complicaciones para la salud a largo plazo. En su definición más actualizada, la ADA sostiene que la compleja sintomatología que presentan los pacientes afectados por diabetes, muestra una considerada variabilidad (55). La hiperglucemia, que es el factor bioquímico predominante en este trastorno metabólico se debe, de una parte, a la insuficiencia secretora de las células beta pancreáticas ( $C\beta$ ) y de otro, a un estado de resistencia a la insulina a nivel de los tejidos diana: hígado, músculo y tejido adiposo. Las  $C\beta$  controlan los niveles de glucosa en sangre mediante la detección de los cambios de los niveles de glucemia, segregando la insulina necesaria para la captación glucídica. En este proceso, se ha visto que la mediación del polipéptido inhibidor gástrico (PIG) y del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) son de gran importancia, siendo los responsables del 70% de la insulina postprandial secretada en sujetos sanos. Los pacientes con DM2 muestran una disminución desde el 30% hasta el 70% en la secreción insulínica, debido bien a una reducción en la secreción de PIG y GLP-1 o bien a su menor acción sobre las  $C\beta$  (56). Así mismo, una secreción insulínica alterada se ha asociado con un defecto cuantitativo de las  $C\beta$  relacionado con la

---

hiperglucemia crónica, los elevados niveles de ácidos grasos libres (AGLs), el estrés oxidativo y la presencia de citoquinas proinflamatorias (57).

Una vez que la insulina es liberada a la circulación, tiene lugar su unión a los receptores insulínicos de las células efectoras del hígado, el músculo y el tejido adiposo, lo cual genera una cascada de señalización con efectos a nivel metabólico como la estimulación del transporte y consumo de glucosa por parte de las células diana (58).

Las consecuencias de la exposición crónica a la toxicidad de la hiperglucemia desencadena la síntesis de determinadas moléculas como productos de glicación avanzada (AGEs), productos proteicos de oxidación avanzada (AOPPs) y lipoproteínas de baja densidad susceptibles de ser oxidadas (oxLDL). Ello, unido a la resistencia a la insulina, la alteración del perfil lipídico y la acción de la hiperinsulinemia, inducen modificaciones a nivel celular, estructural y funcional en diversos órganos y sistemas, siendo los más relevantes el corazón, el sistema vascular, el riñón, el sistema nervioso central y periférico y la retina. Además de asociarse con una elevada morbilidad y mortalidad por todas las causas (59), la DM2 constituye la primera causa de insuficiencia renal crónica (60,61), amputaciones no traumáticas (62,63) y ceguera (64). Por otro lado, se trata de un factor de riesgo independiente para los eventos cardiovasculares tanto en hombres como en mujeres (65).

De acuerdo con el atlas de la IDF, la prevalencia global de diabetes es del 9.3%, es decir, 463 millones de personas presentan esta patología, y de mantenerse esta tendencia, se espera un aumento hasta un 10.2% (578 millones) en 2030 y un 10.9% (700 millones) en 2045 (66). La prevalencia de DM2 representa aproximadamente el 90% del total de los casos, debido al envejecimiento de la población, el gran incremento de la urbanización, al desarrollo de ambientes obesogénicos y a los profundos cambios en el estilo de vida relacionados con la alimentación que están teniendo lugar a nivel mundial. Existe una estrecha asociación entre la DM2 y el sobrepeso u obesidad, de modo que la reducción de 1 kg de peso, reduciría la incidencia de DM2 en un 16% (67).

En Europa estas cifras son también alarmantes, con una tendencia muy similar, ya que la prevalencia de diabetes global en sujetos con edades comprendidas entre los 20 y 79



años en el año 2019 fue del 6.3%, esperándose un incremento hasta el 7.3% para el 2030 y hasta el 7.8% para el 2045 (66).

En nuestro país dichas cifras no son más alentadoras, ya que la población con diagnóstico de diabetes prácticamente se ha duplicado en menos de 30 años, representando el 13,8%, según los resultados del estudio di@bet.es elaborado por CIBERDEM en el año 2017 (68).

Por otro lado, se trata de una patología cuya detección, diagnóstico y tratamiento en ocasiones se ve retrasada, tal y como muestran los datos de la encuesta de salud española (ENSE, 2017) ya que, del 13% de población diagnosticada de diabetes en España, únicamente el 7.8% de la población entrevistada reportó la enfermedad (*Figura 6. Prevalencia de HTA, hipercolesterolemia y DM2 en la población española (ENSE, 2017)*; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) mientras que el 6% restante, casi la mitad de los pacientes, desconocían padecerla, lo cual representa más de 2,3 millones de personas.

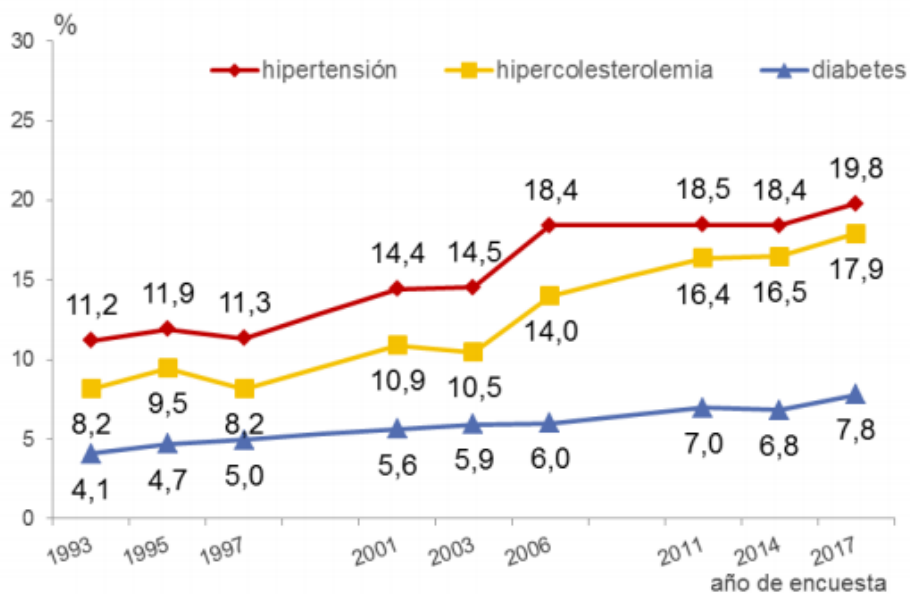


Figura 6. Prevalencia de HTA, hipercolesterolemia y DM2 en la población española (ENSE, 2017)

---

La percepción de riesgo de DM2 y por lo tanto su prevención y manejo terapéutico se asocian indiscutiblemente con el NSE, encontrándose una menor prevalencia en clases sociales más acomodadas (4,3%) frente a aquellas con menores recursos (9.4%) según la ENSE (2017). Respecto a la edad, según los datos a nivel nacional, se observa un notable incremento de DM2 a partir de los 55 años en hombres y de los 75 en mujeres.

Respecto a la prediabetes, los datos aportados por el estudio di@bet.es reflejan una prevalencia de al menos el 8% de población española que presenta intolerancia a la glucemia y casi un 3.4% que presenta una glucemia basal alterada, lo que sugiere que un total del 11,6% de la población española estaría a riesgo de desarrollar DM2 en el futuro (68).

Los costes directos producidos por esta enfermedad están en constante ascenso; presentando un incremento más acelerado en países en desarrollo y con un menor nivel de ingresos, debido a la occidentalización que están experimentando (69). En países de nuestro entorno como Alemania o Bélgica, se estima un coste por paciente de 5.031 y 4.636 euros respectivamente (70).

En nuestro sistema sanitario estos gastos ascienden a 5809 millones de euros anuales, siendo el coste hospitalario (33%) y los costes farmacológicos (38%) los más relevantes (71). A estos costes habría que sumarle los costes indirectos, que según los datos reportados por López-Bastida, ascienden a 2800 millones de euros, relacionados con las pérdidas laborales y la discapacidad que generan las complicaciones de la diabetes: crisis de hipoglucemia e hiperglucemia, problemas vasculares y la hospitalización entre otras (72).

### 1.2.2 Enfermedad cardiovascular

Desde el último tercio del siglo XX la mortalidad por ECV ha sufrido un descenso progresivo en los países desarrollados debido a la disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares, gracias a la menor exposición de la población a los factores de riesgo y a una mayor supervivencia a estos eventos como resultado de la mejora de los sistemas

---

sanitarios y, por lo tanto, de los tratamientos. No obstante, en la actualidad la ECV sigue representando la primera causa de muerte tanto en nuestro país como en países de nuestro entorno, tal y como se refleja en European Core Health Indicators (73). Según los datos de la OMS, las ENT ocasionaron el 91% de todas las muertes en el año 2018, siendo el 28% atribuible a las ECV (74).

El impacto socioeconómico que genera la ECV radica no solo en los costes sanitarios directos, sino también en la pérdida de productividad derivada de la discapacidad que provocan estas enfermedades. Según un estudio reciente llevado a cabo por la American Heart Association (AHA), en 2015, las complicaciones vasculares generaron un coste de 555 billones de dólares, esperándose un incremento hasta los 1.1 trillones en 2035. En este cómputo, sin embargo, no se incluyeron los costes relacionados con los cuidados informales que se proporcionan a estos pacientes. Según los resultados de la AHA, estos cuidados no remunerados supondrían unos 61 billones de dólares, con previsión de aumentar hasta los 128 billones en 2035 (75).

En España la situación es similar, la ECV representa el 17% de las bajas laborales (una de cada seis) (76). Según los resultados de un estudio llevado a cabo por la Universidad de Murcia, al final del año 2014 se estimó un total de 128169 muertes por ECV, con unos costes directos derivados de su atención sanitaria de 5900 millones de euros. De continuar con esta misma tendencia, se estima un ascenso en el gasto asociado del 49% para el 2020, alcanzando los 8800 millones de euros (77).

A la vista de la insostenibilidad de los sistemas sanitarios a largo plazo debido a cifras tan alarmantes, los objetivos a nivel global que ha planteado la OMS para 2025 van dirigidos a disminuir en un 25% la mortalidad por las ENT más prevalentes, entre las que destaca la ECV, así como a reducir la carga de la enfermedad y la discapacidad derivada de esta.

Las políticas sanitarias que más carga de enfermedad pueden prevenir son aquellas que inciden sobre los factores de RCV. Como anteriormente ha sido mencionado, el exceso de peso se relaciona directamente con el desarrollo de SM y la DM2. Estudios observacionales de gran relevancia han confirmado la asociación entre el aumento de la adiposidad y la mortalidad por todas las causas, así como el aumento de la incidencia de

---

eventos clínicos graves. Este riesgo es especialmente grave en el caso de la mortalidad cardiovascular (54,78), la morbilidad y la discapacidad secundaria a los eventos cardiovasculares (79,80). Los resultados obtenidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal) muestran la misma asociación. En este estudio, se observó una prevalencia de ECV significativamente más alta en obesos (21,2%) que en personas con un IMC menor a 30 kg/m<sup>2</sup> (15,3%) siendo las patologías más frecuentes la cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial periférica (81).

La ECV es la complicación principal del SM y la DM2. De acuerdo con Goday *et al.* (2002), se estima que en pacientes diabéticos la ECV representa entre el 70 y 80% de todas las causas de muerte, tanto en hombres como en mujeres. Las manifestaciones clínicas a nivel macrovascular, como la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular, son las que más morbilidad producen. Por otro lado, los daños a nivel microvascular a medio y largo plazo favorecen el desarrollo de nefropatía y retinopatía dando lugar a una disminución de la calidad de vida de los pacientes afectados.

El mecanismo fisiopatológico principal que tiene lugar en la ECV es la aterosclerosis, caracterizada por el desarrollo de una placa de ateroma tras el depósito local de grasa y material fibroso, produciendo una esclerosis en la capa íntima arterial. Este proceso tiene lugar en arterias de gran y mediano calibre, como son las arterias coronarias y la aorta. Los mecanismos endoteliales que se generan por esta agresión del vaso dan lugar a la proliferación de células inflamatorias, de células del músculo liso vascular (CMLV) así como a una acumulación de colesterol, lo cual determina el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Una vez que esta lesión está en curso, las células inflamatorias migran al interior de la pared vascular transformándose en macrófagos que fagocitan las partículas LDL tras su oxidación, para después romperse, liberando al medio extracelular un acumulo de colesterol en el interior de la lesión aterosclerótica. Por otro lado, las CMLV que migran desde la capa media de la pared arterial hacia la capa íntima proliferan, contribuyendo a la síntesis de colágeno y fibras vasculares dando lugar a un estrechamiento de la luz vascular (82,83) (*Figura 7. Inicio de la lesión aterosclerótica* 7|Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

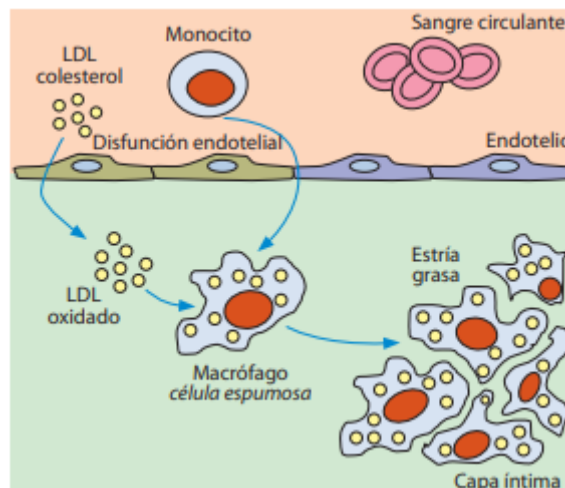


Figura 7. Inicio de la lesión aterosclerótica (Fernández-Ortiz, 1998) (84)

El desarrollo de ECV tiene un origen complejo y multifactorial, incluyendo aquellos factores de RCV clásicos que han sido ampliamente descritos por la literatura científica como la edad avanzada, el tabaquismo y antecedentes familiares de ECV, los que conforman el SM anteriormente comentados (HTA, dislipemia, sobrepeso u obesidad) y los que son propios de la DM2 (resistencia a la insulina, disfunción endotelial, disminución de la fibrinólisis, hiperglucemia, calcificación vascular y estado proinflamatorio).

### 1.2.3 Herramientas para el cálculo del riesgo cardiovascular

Han sido muchos los esfuerzos en la práctica clínica por establecer una correcta clasificación del RCV en los sujetos más susceptibles. El diagnóstico de SM lleva implícito un RCV; no obstante, dentro de este grupo de sujetos podemos encontrar una alta variabilidad, pues existen aquellos con un perfil cardiometabólico significativamente peor que otros con el mismo diagnóstico, pudiendo incurrir en una infraestimación del riesgo y, por ende, en un infratratamiento de algunos pacientes. Por tanto, la dificultad de establecer puntos de corte en el RCV resulta casi tan difícil como ha sido llegar a un consenso para definir y concretar los distintos componentes del SM.

Sin embargo, a lo largo de los años, gracias a importantes cohortes con largos seguimientos y metodológicamente solventes, ha sido posible llegar al consenso en

---

algunos puntos que, hasta la fecha han sido reconocidos y aplicados en la práctica clínica diaria de manera unánime.

La cohorte Framingham es un ejemplo característico, en el que se siguieron durante 12 años a 2856 mujeres y a 2489 hombres de 30 a 74 años de edad. Los factores considerados de riesgo coronario, aparte de la edad, fueron el colesterol total, los niveles de HDL-C, el tabaquismo, la HTA y la DM2. Gracias a los resultados obtenidos en el estudio, se diseñó una de las herramientas más aplicables en clínica en la predicción de RCV individual a los 10 años (85).

Otro estudio de referencia es la cohorte REGICOR, acrónimo del Registre Gironí del Cor, gracias al cual se adaptó y validó en la población española la función original del estudio Framingham, consiguiendo una precisa clasificación del RCV a los 10 años en pacientes de 35 a 74 años de ambos sexos y en pacientes con DM2 (86).

La ecuación de Framingham sobreestimaba en más del doble el riesgo real de enfermedad coronaria en la población gerundense debido a la baja incidencia de ECV, coincidiendo con los resultados en otras cohortes europeas (87), por lo que tras su calibración, la función de Framingham se convirtió en un método efectivo para estimar el RCV.

Con el fin de establecer un algoritmo que clasificara fielmente el RCV de las diferentes poblaciones de Europa, se llevó a cabo el proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). En este modelo se estimó el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total y el tabaquismo. Para ello se incluyeron 12 cohortes europeas con un montante de 205178 individuos, con edades comprendidas entre 24 y 75 años. Con el fin de ajustar por la gran variabilidad de RCV que existe entre los diferentes países europeos, se desarrollaron dos modelos SCORE, uno para países de alto riesgo y otro para aquellos con bajo riesgo (88). Algunos estudios han determinado que la ecuación del SCORE obtiene mejores criterios de validez en población española que la ecuación de REGICOR, tanto en población total como ajustando por sexo, lo cual podría justificar su elección en la clínica (89).

---

Respecto a la comparación de estas funciones con los componentes del SM según la NCEP en la búsqueda del mejor método para la predicción del RCV, se ha establecido una buena correlación entre la herramienta Framingham y el SM. Sin embargo, algunos autores consideran el SM como mejor predictor de la ECV que el algoritmo del estudio Framingham debido al peso que se le atribuye a edad para su cálculo, lo que da lugar a una infraestimación del riesgo en poblaciones más jóvenes. Por otra parte, el algoritmo de Framingham asigna menos peso a variables clave como la obesidad, la hipertrigliceridemia y los niveles de PCR, lo que contribuiría a la infraestimación del RCV (90,91). Otros en cambio, ven el Framingham como la herramienta que mejor clasifica el RCV y predice de manera más exacta su riesgo que componentes del SM (92,93).

Estas herramientas, ampliamente utilizadas en estudios epidemiológicos, presentan sin embargo algunas limitaciones en la clínica, ya que, al no incluir la variable de perímetro abdominal ni otros factores potenciales como los antecedentes familiares de ECV o de DM2, las hacen menos precisas en su aplicación (94).

#### 1.2.4 Síndrome metabólico y fragilidad ósea

Como antes se ha comentado, el SM no solo constituye un riesgo en sí mismo por la confluencia de los distintos desórdenes que lo componen y un aumento del RCV, sino que también se ha relacionado con la comorbilidad y el pronóstico de otro tipo de patologías como la fragilidad ósea y la osteoporosis (OP) (95,96). Tradicionalmente, la ECV y las enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo han sido consideradas como procesos patológicos independientes asociados principalmente a la edad, sin embargo, la evidencia que respalda una conexión entre ambas entidades es cada día más sólida. ECV y OP comparten mecanismos moleculares y factores de riesgo comunes. Entre los aspectos epidemiológicos más relevantes, cabe destacar la asociación observada entre la pérdida de masa ósea y la mortalidad por todas las causas, especialmente acentuada para mortalidad cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres (97–99). De igual modo, se ha observado un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular del 30% en mujeres con fractura vertebral previa seguidas durante 3 años (100) independientemente de la edad. Así mismo, se ha vinculado la disminución de masa ósea,

---

osteopenia y OP con la incidencia de diferentes tipos de eventos cardiovasculares: enfermedad cerebrovascular (101), arteriopatía periférica (102) y enfermedad coronaria obstructiva en ambos sexos (103). En la misma línea, se ha relacionado la presencia de enfermedad arterial periférica y/o cardiopatía isquémica con un aumento del riesgo de fractura de cadera (104,105). Respecto a los marcadores de arteriosclerosis, también se ha observado una interrelación con la enfermedad ósea. Numerosos estudios observacionales han mostrado una relación inversa entre la presencia y la gravedad de la calcificación arterial y la densidad mineral ósea (DMO), tanto en mujeres postmenopáusicas (106–108) como en varones (109,110).

La OP se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por una fragilidad ósea con susceptibilidad de fractura asociada a una reducción de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo (111). Se define como resistencia ósea la confluencia de la densidad y la calidad óseas y como calidad ósea la integración de todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, incluyendo la microarquitectura, el grado de recambio, el acúmulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización. En 1994 la OMS estableció unas definiciones basadas en la DMO de la cadera, la columna lumbar o el antebrazo basadas en los siguientes puntos de corte según la puntuación T-Score (Tabla 1. *Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS.1*), que representa el número de desviaciones estándar en que difiere la DMO del paciente de los valores normales pico para un adulto sano de 30 años del mismo sexo y grupo étnico.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS.

DIAGNÓSTICO	DMO
NORMAL	T-SCORE >-1
OSTEOPENIA	T-SCORE ENTRE -1 Y -2.5
OSTEOPOROSIS	T-SCORE <-2.5



---

La OP se clasifica en primaria o idiopática y secundaria. La OP primaria es frecuente en mujeres postmenopáusicas, ya que está estrechamente relacionada con la pérdida de estrógenos y la caída hormonal. En este período, de 8 a 10 años de duración, se produce una pérdida brusca de DMO llegando a perderse hasta el 30% de la masa ósea trabecular y del 5 al 10% de la masa ósea cortical. La OP senil o secundaria es aquella pérdida ósea relacionada íntimamente con el envejecimiento, iniciándose en torno a la cuarta o quinta década de la vida e incrementándose de forma incesante. En edades más avanzadas, las pérdidas se estiman en un 20-30% de hueso cortical y trabecular, siendo de similar magnitud en mujeres y hombres.

La OP secundaria es aquella que se produce como consecuencia de determinados trastornos (enfermedades endocrinas, insuficiencia renal, malabsorción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis hepática, enfermedad obstructiva crónica, enfermedades hematológicas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y espondiloartropatías) y al tratamiento con diversos fármacos (corticoides, inhibidores de la aromatasas, antiepilépticos y hormona tiroidea).

A nivel global la OP supone un problema sanitario de suma importancia, con un impacto en la salud pública alto y en progresivo ascenso dada su estrecha relación con el envejecimiento y con patologías de gran prevalencia como es la ECV. Su prevalencia aumenta en población mayor de 60 años y afecta mayoritariamente a mujeres postmenopáusicas, debido a los importantes cambios en el metabolismo óseo que tienen lugar tras la caída estrogénica y a una mayor longevidad respecto a los hombres; sin embargo, en estos también se ha observado un aumento en la prevalencia, tanto de OP primaria como secundaria. Las fracturas que mayor morbimortalidad provocan son las de cadera y su número está en constante incremento tanto en países desarrollados como en los de menor nivel de ingresos, debido al aumento de la esperanza de vida a nivel global.

Existen factores que influyen en la susceptibilidad de desarrollar OP. La raza es una de ellas, siendo las mujeres caucásicas en las que es más prevalente esta enfermedad; según los datos presentados por la OMS en 2010, en la Unión Europea un total de 22 millones de mujeres y 5,5 millones de hombres tenían OP diagnosticada por DMO, y el número de

---

fracturas de cadera por fragilidad diagnosticadas fue de 610.000. En España la prevalencia es de 3.5 millones de personas, siendo del 35% en mujeres mayores de 50 años y del 70% para mujeres mayores de 70 años (112). Como antes se ha comentado, en los cambios que tienen lugar tras la menopausia o en situaciones de cese brusco de secreción estrogénica, como en la ooforectomía bilateral, está indicado un tratamiento preventivo con terapia hormonal sustitutiva hasta alcanzar la edad fisiológica de la menopausia, ya que el riesgo de sufrir OP aumenta de forma drástica, por lo que la mayor parte de las investigaciones se han realizado en esta población (113).

La carga económica que se deriva de la OP y de las fracturas osteoporóticas es considerable, y esta va en aumento. Según estudios recientes, se estima que en 2010 los costes directos de la atención de fracturas por fragilidad ascendieron a 29000 millones de euros en el conjunto de los países europeos de mayor extensión (Francia, Italia, España, Alemania y Gran Bretaña) y 38700 miles de millones a en Europa (114).

Aunque se trata de una enfermedad con una elevada prevalencia, la OP cursa muy frecuentemente de forma silente, lo cual le confiere un riesgo añadido a esta patología, pues su prevención resulta más difícil. En muchas ocasiones su diagnóstico llega cuando se ha producido la primera fractura osteoporótica, lo cual se ha demostrado está estrechamente ligado al riesgo de sufrir otra (115).

#### 1.2.5 Herramientas para el diagnóstico de fragilidad ósea

De acuerdo con las guías internacionales para el diagnóstico y el tratamiento de la OP, la absorciometría dual de rayos X (DXA) representa el gold standard para la predicción del riesgo de fractura en la actualidad. La OMS matizó en el año 2008 la necesidad de realizar la medición de DMO en cuello de fémur de acuerdo al consenso establecido en el Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (116). Sin embargo, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) considera que el diagnóstico basado en el T-Score puede hacerse en cualquiera de las tres localizaciones siguientes: columna lumbar, cadera total o cuello femoral (117).

---

Existe una sólida relación entre la DMO y la DXA, un buen ejemplo es el colectivo de mujeres postmenopáusicas, en las que se ha visto cómo por cada disminución de la desviación estándar en la DMO, tiene lugar un aumento del riesgo de fractura que va de 1.5 a 2.6 veces, estableciendo una buena clasificación de aquellas mujeres candidatas de recibir tratamiento farmacológico. Sin embargo, las mujeres diagnosticadas con osteopenia mediante DXA, tienen de igual modo, un incremento del riesgo de fractura nada despreciable. Este se refleja en el estudio de la cohorte NORA (The National Osteoporosis Risk Assessment), en el que se siguieron 200160 mujeres posmenopáusicas durante un año, comprobándose un incremento en el riesgo de fracturas muy similar en el grupo de mujeres diagnosticadas con OP y con osteopenia respecto a mujeres con valores normales de DMO (1,74 y 1,73 veces respectivamente), independientemente de factores demográficos y clínicos (118). Datos de la misma cohorte, además, constataron que más del 50% de las fracturas osteoporóticas se producen en pacientes con un T-Score igual o superior a -2.5 y que por lo tanto no reunían las condiciones para ser medicadas según las guías de práctica clínica norteamericana (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.8**). De aquellos datos se pudo concluir la existencia de un infradiagnóstico y por lo tanto un infratratamiento en esta población, así como la necesidad de establecer nuevas estrategias de identificación de mujeres con valores de DMO en el rango de la osteopenia pero con un notable riesgo de fractura con el objetivo de realizar las medidas preventivas y terapéuticas más adecuadas.

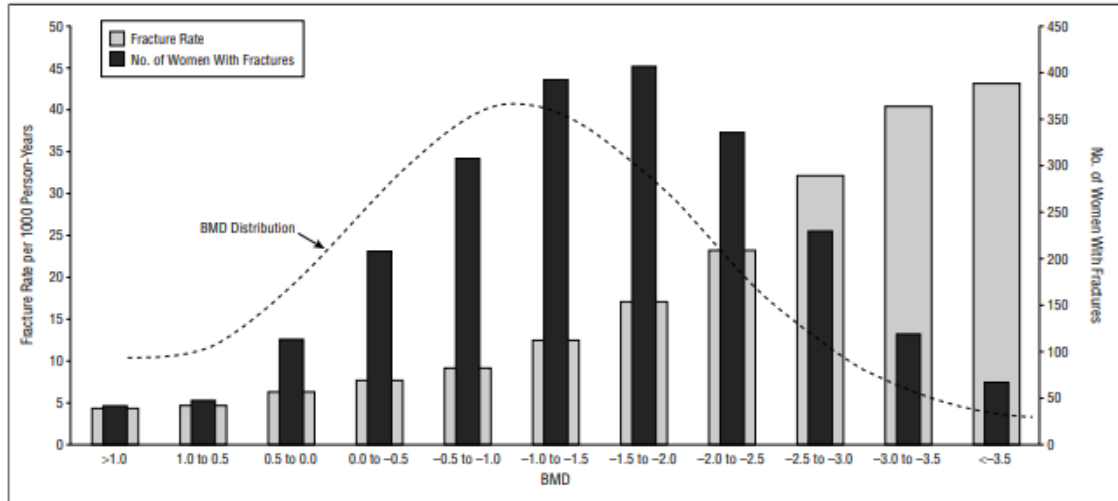


Figura 8. Relación entre bajo DMO y riesgo de fractura expresado en el número de mujeres con fractura osteoporótica por 1000 personas/año de seguimiento (Siris et al, 2004) (119)

Un método de reciente incorporación dirigido a controlar este sesgo, es la medición de la microarquitectura ósea (MO) mediante el Trabecular bone score (TBS). Se trata de una técnica no invasiva, que se realiza simultáneamente a la densitometría ósea de la columna lumbar y sólo precisa la instalación de un software (TBS iNsight®) en el densitómetro, por lo que es de fácil acceso en la práctica clínica. Esta técnica brinda información de manera indirecta sobre la MO a partir de la DMO de columna mediante la aplicación de un análisis de regresión múltiple y un complejo modelo matemático de relación 3D/2D, analizando variaciones de píxeles en una escala de grises de imágenes en 2D (120) (Figura 9). Se trata de una herramienta complementaria a la densitometría ósea cuyo valor diagnóstico se continúa investigando en la actualidad (121).

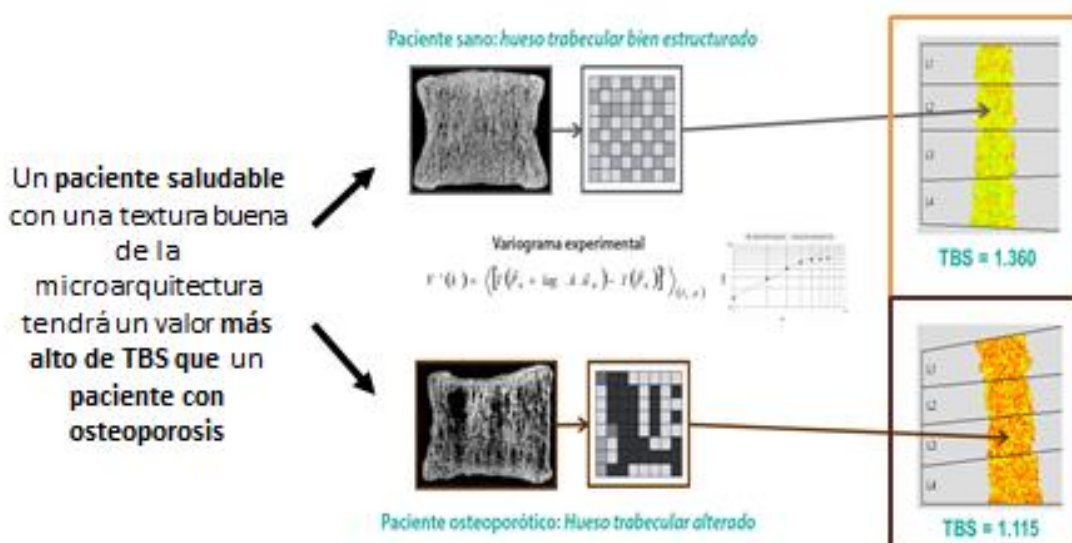


Figura 9. Evaluación de la MO por TBS (Martineau, 2017) (121)

Otra población susceptible de una clasificación imprecisa son los pacientes con DM2. En estos sujetos existe una paradójica relación entre la DMO y el riesgo de fractura, ya que, a pesar de mostrar altas puntuaciones de DMO, presentan un mayor riesgo de fractura por fragilidad, siendo este particularmente alto para la fractura de cadera (122) y la fractura vertebral (123). Dicha paradoja puede deberse a que, generalmente la población con DM2 tiene sobrepeso u obesidad, lo cual se asocia a una mayor carga mecánica que determina en última instancia una mayor formación ósea a nivel cortical (124). Dado que la DXA es un método que no discrimina entre DMO cortical y trabecular, estos pacientes presentan valores de DMO normales o ligeramente incrementados con respecto a población control, sin embargo, presentan una MO deteriorada lo que determina el alto riesgo de fractura en estos pacientes. En un reciente metanálisis se pudo comprobar cómo los pacientes con DM2 obtuvieron un TBS significativamente inferior que los sujetos con niveles normales de glucemia, siendo esta asociación más acentuada en mujeres que en hombres, mostrando una mejor clasificación del riesgo de fractura de estos pacientes mediante el uso complementario de TBS que con el uso exclusivo de la puntuación de DMO determinada por DXA convencional (125).

---

Por su parte, la herramienta de predicción de fractura ósea “Fracture Risk Assessment Tool” (FRAX) score, es un recurso desarrollado por *Kanis et al, 2008* en la Universidad de Sheffield con el patrocinio de la OMS, para el cálculo del riesgo de fracturas por fragilidad a 10 años, a partir de factores de riesgo clínicos como fractura previa, antecedentes familiares de fractura de cadera, tabaquismo, uso de glucocorticoides sistémicos, exceso de ingesta de alcohol, artritis reumatoide y otros factores de riesgo para la OP secundaria, y, en caso de disponer de ellas, de las puntuaciones de la DMO y TBS. Dadas las diferencias observadas por regiones en la predicción de riesgo de fractura, este algoritmo ha sido calibrado por naciones, de modo actualmente hay 71 modelos disponibles para 66 países, englobando así a más del 80% de la población mundial (126). A pesar de no incluir algunos factores de riesgo de fractura como la deficiencia de vitamina D, la actividad física, biomarcadores del metabolismo óseo o la ingesta de otros fármacos que aumentan la resorción ósea, se trata de una herramienta considerablemente fiable para la predicción del riesgo de incidencia de fractura además de gratuita y rápida, por lo que su incorporación en la práctica clínica es muy asequible.

### **1.3 Bases fisiológicas y patogénicas de la enfermedad cardiovascular y de la fragilidad ósea**

Son numerosos los estudios que refieren una fuerte asociación entre la OP y los eventos cardiovasculares (127,128). Esta asociación podría explicarse por una parte debido a que la descompensación entre la formación y resorción ósea está también implicada en complicaciones a nivel vascular (129), y por otra parte, debido que ambos procesos patológicos comparten factores de riesgo comunes. La obesidad, los hábitos de vida nocivos como el tabaquismo, el consumo de alcohol y el sedentarismo, el envejecimiento, el estado inflamatorio, la hiperglucemia y la caída estrogénica en la menopausia son algunos de ellos, ya que promueven la aterosclerosis y la desmineralización ósea. Así mismo, también se ha descrito una relación entre SM y OP relacionada con el peor perfil lipídico que presenta esta población, observándose una menor DMO en aquellos sujetos

---

con cifras disminuidas de HDL-C y Apo A lipoproteína y cifras aumentadas de LDL-C, triglicéridos y Apo B lipoproteína (130).

Por otro lado, se ha demostrado la importancia de la angiogénesis en el proceso de reparación de las fracturas óseas (131), así como la asociación que existe entre los cambios en la vascularización local y la progresión de numerosas patologías del hueso como la OP, la artritis reumatoide, el cáncer de hueso y la metástasis (132).

En la misma línea, la conexión entre el sistema vascular y la fragilidad ósea es el resultado de un complejo proceso multifactorial en el que interviene numerosos órganos y tejidos que secretan diversas moléculas que, tanto a nivel genómico como proteómico y metabolómico, ejercen su acción en diferentes localizaciones del organismo desarrollando la etiopatogenia de ambas afecciones.

Datos recientes sugieren una influencia del metabolismo óseo sobre el balance energético, lo cual está fuertemente ligado a la ECV (104). La osteocalcina (OC) y la osteoprotegerina (OPG), cuyo precursor son los osteoblastos, son buenos ejemplos de la interrelación entre las células óseas, el sistema vascular, el tejido adiposo y el metabolismo energético. La OC ha demostrado ejercer efectos sobre el metabolismo energético aumentando la liberación de insulina y la sensibilidad a ésta, mejorando la homeostasis glucídica, disminuyendo la grasa visceral y aumentando el gasto energético, lo cual puede repercutir notablemente sobre la ECV (133,134); la OPG es una proteína que a nivel óseo inhibe la resorción ósea por parte de los osteoclastos, aunque también se ha relacionado con la incidencia y la gravedad de la ECV. Un metanálisis de 19 cohortes prospectivas con un total de 27450 participantes concluyó que los niveles altos de OPG se asociaban con un mayor riesgo de sufrir cualquier evento cardiovascular (135). El tejido adiposo, por su parte, secreta adipocinas cuya acción influye sobre las células óseas y también a nivel del árbol vascular (Figura 10).

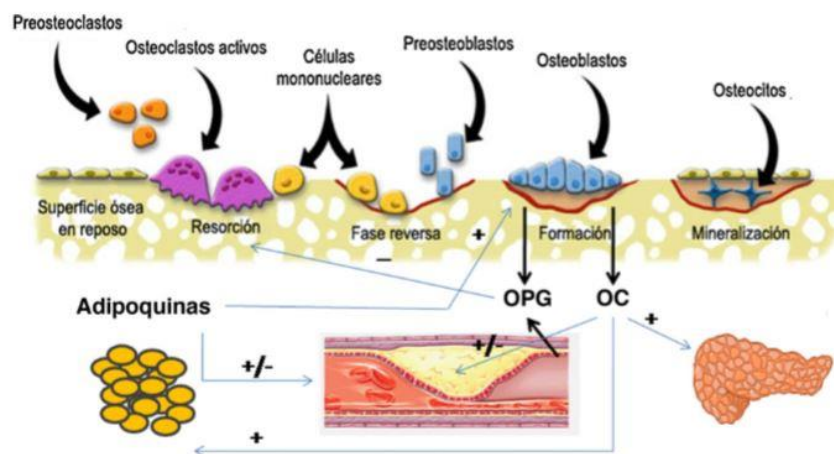


Figura 10. Representación esquemática de la interrelación entre células óseas, sistema vascular, tejido adiposo y metabolismo energético (Reyes-García, 2011) (136)

A nivel fisicoquímico también se ha visto una gran similitud entre la composición de la matriz mineral y la de la placa aterosclerótica. Se ha observado que las CMLV en un entorno calcificante pueden sufrir una transición fenotípica a células similares a los osteocitos y expresar proteínas típicamente óseas como osteocalcina, OPG, o esclerostina, que podrían desempeñar un papel en la mineralización de la placa aterosclerótica (137).

Respecto a la vitamina D, existe una amplia evidencia sobre su papel en la patogenia de la ECV, ya que bajas concentraciones séricas de esta vitamina son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA, DM2 y eventos cardiovasculares asociándose con un incremento de la mortalidad cardiovascular incluso después del ajuste de los factores de RCV tradicionales (138). Los resultados acumulados de diversos estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos sugieren que la vitamina D también puede estar asociada con varios índices de la función vascular, incluido el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (139), mostrando una acción bifásica sobre la vasculatura, ya que tanto la hiper como la hipovitaminosis se han relacionado con una mayor calcificación vascular (140). Sin embargo, el tratamiento con vitamina D en la prevención de ECV sigue sin estar indicado, ya que los estudios que han



---

evaluado su efectividad en la prevención de estos eventos no han obtenido resultados uniformes, lo cual hace que este aspecto merezca una mayor investigación.

Por todo lo expuesto, una clínica con presencia de fracturas simultáneas en diferentes localizaciones, una baja masa ósea y la presencia de calcificaciones vasculares no es un hecho fortuito y requiere de un abordaje que contemple el estudio de estos mecanismos comunes.

Son numerosas las proteínas óseas cuya acción se ha interrelacionado con procesos ateroscleróticos y se han asociado con la calcificación vascular: la OC, la OPG, la osteopontina (OPN), la proteína Gla de matriz (MGP) y la esclerostina son algunas de ellas, sin embargo esta tesis se ha focalizado en estudiar la fracción infracarboxilada de la OC (OCi) y su relación con la patología cardiovascular.

### 1.3.1 Osteocalcina y osteocalcina infracarboxilada

Durante las últimas décadas, ha tenido lugar un gran avance en la comprensión del hueso y de las acciones ejercidas por este. Clásicamente se le ha otorgado de forma exclusiva la función de soporte locomotor, sin embargo, los estudios más recientes le han asignado un papel protector de algunos órganos así como función reguladora de la homeostasis mineral y del metabolismo energético. Algunos hallazgos en modelos animales han demostrado el papel de la OC en la regulación de la homeostasis glucídica (141,142). Esta pequeña proteína de 49 aminoácidos no colágena es producida por células de la estirpe osteoblástica y se relaciona con el proceso de mineralización ósea (143). Tras ser sintetizada, la mayor parte se incorpora a la matriz extracelular del hueso, actuando como marcador de formación ósea. Sin embargo, la OCi es liberada al torrente sanguíneo, actuando de forma directa sobre la C $\beta$  pancreática y el adipocito incrementando la secreción y sensibilidad insulínica, disminuyendo la glucosa plasmática y aumentando el gasto energético (142,144–146) (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.11).

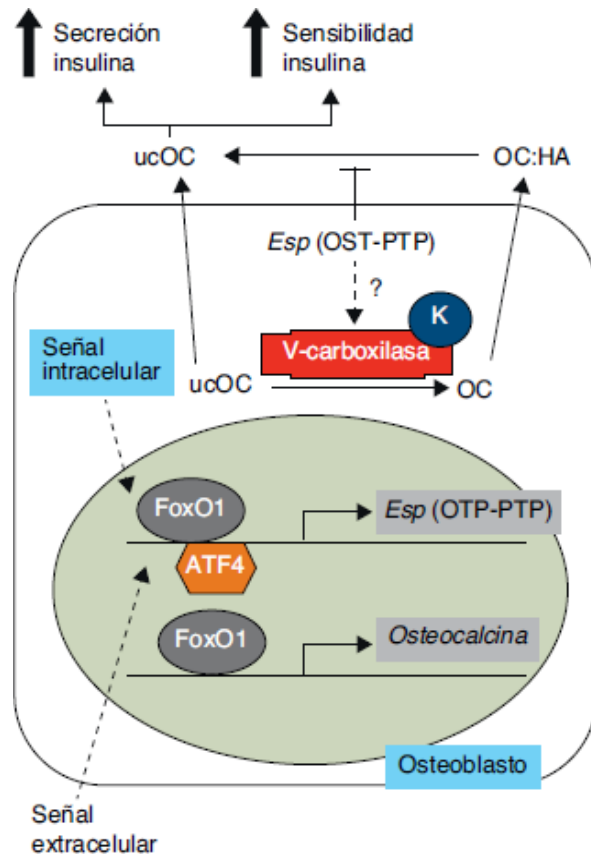


Figura 11. Síntesis y carboxilación de la osteocalcina (Motyl, McCabe y Schwartz, 2010) (147).

HA: Hidroxiapatita; K: Vitamina K; OC: Osteocalcina; OST-PTP: Proteína tirosina fosfatasa osteotesticular; ucOC: Osteocalcina infracarboxilada.

Además, esta regulación no es unidireccional, puesto que el hueso no es un mero emisor de señales endocrinas, sino que a su vez las recibe, existiendo receptores para la insulina en los osteoblastos, cuya estimulación aumenta la resorción ósea y la activación de la OC hacia su forma metabólicamente activa secretando OCi al torrente sanguíneo (148,149) (Figura 12).

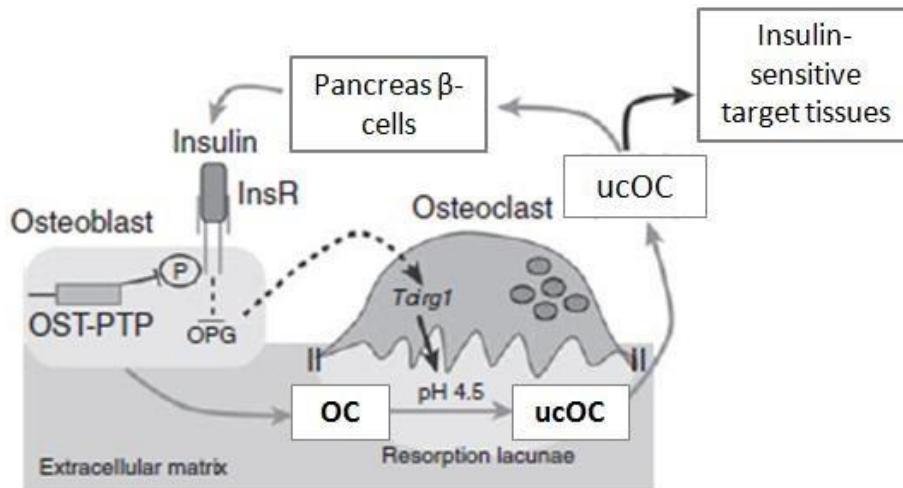


Figura 12. Regulación de la activación de osteocalcina y señalización del receptor de insulina en los osteoblastos (Confavreux, 2011) (149)

InsR: Receptor de insulina; OST-PTP: Proteína tirosina fosfatasa osteoblastica; OPG: Osteoprotegerina; OC: Osteocalcina; ucOC: Osteocalcina infracarboxilada

Estos resultados han situado al hueso como un órgano de sostén y regulador no solo del metabolismo óseo, sino como órgano endocrino cuya función determina el metabolismo energético mediante la secreción de OC, atribuyendo a esta proteína un posible papel como biomarcador para la predicción de cambios en la homeostasis glucídica (150,151).

Algunos estudios han asociado también a la OC con algunos parámetros de la enfermedad aterosclerótica, como la velocidad de onda de pulso (VOP) y el grosor de la íntima-media arterial en pacientes con DM2 (152) o con antecedentes de aterosclerosis (153).

A pesar de la gran evidencia que sitúa a la OC y a su fracción infracarboxilada como un regulador metabólico (154–156), su función en el RCV en los pacientes con SM sigue sin estar del todo clara. Hasta la fecha, los estudios que se han realizado en humanos han analizado la relación entre los niveles séricos de OCi con los parámetros del RCV de forma individual y no como un conjunto uniforme con una puntuación global que caracterice bien el riesgo cardiovascular de cada sujeto (154,157–159).

---

## 1.4 Prevención de enfermedad cardiovascular y fragilidad ósea en pacientes con síndrome metabólico

Los grandes avances que han tenido lugar en el estudio de la etiopatogenia que sustenta las ENT, han mostrado la gran interrelación de diversos factores que operan en ellas y la complejidad terapéutica para abordarlas. Sin embargo, es cada vez más evidente que no solo son necesarios los avances científico-tecnológicos sino también el estilo de vida de los sujetos, tal y como fue postulado por el exministro canadiense Marc Lalonde (160). Así, entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de cualquier ENT, cobran vital importancia aquellos determinantes de salud modificables, entre los cuales los hábitos dietéticos poco saludables y la inactividad física predominan sobre los demás.

El gran peso que tiene la toma de decisiones sobre el estilo de vida, tanto a nivel personal como social, determina la gran importancia de ofrecer a la población consejos claros, concisos, seguros y factibles para usarlos como herramienta para mejorar la salud.

Dada la multitud de factores de riesgo que comparten la ECV y la OP, y por ende el riesgo de fractura, parece pertinente que una intervención basada en la nutrición y en el aumento de la actividad física centrados en la disminución de estos factores de riesgo pueda reducir la incidencia de ambas patologías. Dado que la obesidad es una variable de gran peso común a ambas entidades, su prevención y tratamiento serán cruciales en el control de las patologías óseas y vasculares.

### 1.4.1 Calidad de la dieta

Los grupos de expertos creados por la OMS y los diferentes Institutos Nacionales de Salud coinciden en la necesidad de una pérdida de peso en sujetos con sobrepeso u obesidad, concretamente del 10% del peso inicial, incidiendo sobre el estilo de vida como tratamiento primario de la ECV (161,162). El tratamiento de la obesidad plantea muchas dificultades en la práctica clínica diaria debido a la elevada tasa de fracasos a la que da lugar. Aunque inicialmente se consiguen pérdidas de peso, a medio y largo plazo muchos de los pacientes recuperan el peso perdido. Por ello, desde la Asociación Americana de

---

Dietistas subrayan que dicha intervención debe contar con la implementación de una dieta con restricción calórica, la práctica regular de actividad física y el abordaje a nivel conductual para la perpetuación a largo plazo de estos cambios en el estilo de vida.

Desde las primeras investigaciones de Ancel Keys, el interés por analizar la influencia de la alimentación y de los estilos de vida sobre los eventos cardiovasculares ha ido en constante ascenso. Gracias al primer gran estudio que analizó dicha asociación tras el seguimiento de 13.000 sujetos de mediana edad en siete países diferentes durante una mediana de 15 a 25 años, se demostró el efecto protector de un patrón de dieta saludable sobre la incidencia de enfermedad coronaria (163).

Más tarde, grandes ensayos como el Look Ahead, cuyo desenlace era el desarrollo de eventos cardiovasculares, o más tarde el estudio PREDIMED, se han propuesto la ardua tarea de mostrar al mundo qué tipo de dieta es la más eficaz en la prevención de la ECV. El Look Ahead incluyó a 5145 participantes y estaba basado en el antiguo paradigma de la dieta baja en grasa, disminuyendo su aporte por debajo del 30% de la ingesta energética total, siendo menor del 10% de grasas saturadas (164). Dicho paradigma se centraba en los efectos potencialmente adversos sobre el peso corporal y el RCV de los alimentos grasos, dada su alta densidad energética y palatabilidad. No obstante, el ensayo concluyó prematuramente en 2012 por falta de eficacia, ya que además de haber incluido únicamente sujetos diabéticos, más tarde se comprobaría que una DM relativamente rica en grasas (suplementada con aceite de oliva virgen o con frutos secos), puede reducir en un 30% los eventos cardiovasculares frente a una dieta baja en grasa. Ello fue gracias al proyecto PREDIMED (“Prevención con Dieta Mediterránea”), el mayor ensayo aleatorizado que se ha realizado en España, que incluyó a 7.447 participantes seguidos durante una mediana de 5 años (165).

El patrón de dieta Mediterránea tradicional se caracteriza por su moderación en la ingesta diaria y por el consumo de aceite de oliva como principal fuente de grasa dietética, unido a un alto consumo de alimentos vegetales y frutas, cereales en su forma integral, legumbres y frutos secos, desplazando el consumo de alimentos poco saludables típicos de dietas más occidentalizadas, como el consumo de bebidas azucaradas, productos procesados y alimentos de origen animal, principalmente las carnes rojas (166).

---

La asociación que se establece entre una alta adherencia a la dieta Mediterránea (ADM) tradicional y el riesgo de ECV está mediada por la mejora de los distintos mecanismos que tienen lugar en el desarrollo del SM. De una parte, se ha visto cómo el uso de aceite de oliva virgen extra (AOVE) como principal grasa para cocinar produce una reducción de la inflamación (167–170), un aumento de los niveles de adiponectina y una mejora del estado protrombótico (171–174). La adiponectina es una adipocina que se encuentra disminuida en la obesidad y se relaciona con la formación ósea. Además, previene la aterogénesis reduciendo la capacidad de adhesión de los monocitos y el acúmulo de lipoproteínas modificadas en la capa íntima vascular, además de reducir el daño endotelial (175–177). Por otro lado, produce una reducción del estrés oxidativo gracias a la disminución de la concentración de lipoproteínas aterogénicas LDL oxidadas (178–180). De otra parte, otro de los alimentos centrales de la DM son los frutos secos, que tienen propiedades biológicas beneficiosas ampliamente estudiadas y un perfil de ácidos grasos saludable, con un alto contenido en ácidos grasos mono y poliinsaturados. Además son ricos en vitaminas, minerales, antioxidantes, fibra, fitoesteroles y aminoácidos esenciales, cuya acción repercute directamente sobre los marcadores que componen el SM (181).

Tal y como han reportado algunos estudios observacionales, la adherencia a un patrón mediterráneo se ha asociado con una menor prevalencia de OP y un menor riesgo de fractura (182–184). Según estudios recientes, a pesar de que la población adulta española con SM presenta una adherencia moderada a la DM, esta población muestra sin embargo una elevada prevalencia de ingesta deficiente de varios nutrientes, especialmente de las vitaminas A, E, B y calcio, según los resultados reportados por Cano-Ibañez et al. (185).

Respecto a la ingesta de vitamina D, existe en la actualidad una gran variabilidad entre diferentes sociedades científicas, de modo que mientras el Instituto de Medicina de los EEUU (IOM) establece la recomendación de concentraciones séricas de 25OHD superiores a 20 ng/mL en población general sana para lograr una óptima salud ósea, la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) lo determina el punto de corte en 30 ng/mL, el cual ha sido apoyado por sociedades científicas de multitud de países (186). No obstante, recientes estudios siguen discutiendo sobre la pertinencia de este límite, al considerarlo escaso tanto para la salud ósea como para la cardiovascular, proponiendo

---

en torno a 45 ng/mL para garantizar beneficios en ambas entidades, ya que, mayores niveles de 25OHD influirían mejorando la homeostasis glucídica y, de ese modo disminuirían el RCV (187).

Sin embargo, y a pesar de esta controversia, la información aportada por los registros nacionales muestra que la ingesta total de vitamina D de la población está por debajo de los aportes recomendados. En personas con antecedentes de fractura osteoporótica, la prevalencia de concentraciones bajas de 25OHD puede alcanzar hasta el 100%. A nivel mundial, se han encontrado valores de concentraciones séricas de 25OHD inferiores a 30 ng/mL hasta en un 88% de la población; valores por debajo de 20 ng/mL en 37% y hasta un 7% con valores medios inferiores a 10 ng/mL (188).

En nuestro país, a pesar de lo paradójico de encontrarnos con condiciones climáticas que propician una mayor exposición al sol, estas cifras no difieren mucho de lo descrito a nivel global, mostrándose concentraciones por debajo de 20 ng/mL en un 80-100% de las personas mayores de 65 años, lo cual puede deberse, de un lado, a la escasa ingesta de alimentos ricos en vitamina D y a la escasa fortificación de los alimentos. Tal es así, que en nuestro país se han reportado cifras incluso inferiores a las encontradas en los países nórdicos, que, al ser conscientes de la importante limitación a la exposición solar que tienen, enriquecen con vitamina D la mayoría de alimentos con el fin de compensar este déficit. Por otro lado, las altas temperaturas en la temporada de verano en determinadas zonas del país, que pueden llegar hasta los 40°C, impiden la exposición al sol durante las horas en las que las estaciones en las que las condiciones son más duras, lo cual determina que los valores de calcifediol (25OHD) en verano sean incluso más bajos (189). En invierno, la situación no difiere mucho, ya que en algunas regiones de nuestro país se alcanzan temperaturas extremadamente bajas, lo cual también supone una importante limitación para las personas de mayor edad.

Las recomendaciones de ingesta diaria de vitamina D son 600 UI en menores de 70 años y de 800 UI para mayores de 70 años según el Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, indicando el tratamiento con vitamina D3 o 25OHD en casos de déficit.

---

La suplementación de este micronutriente estaría indicada en aquellas mujeres postmenopáusicas osteoporóticas que estén en tratamiento para prevenir las fracturas por fragilidad, así como en aquellas mujeres institucionalizadas cuyo aporte dietético de calcio y de vitamina D sea insuficiente. Además, cualquiera de las opciones de tratamiento con fármacos antirresortivos o anabólicos para prevenir la fractura por fragilidad, debe asociarse a la suplementación de calcio y de vitamina D (Grado de recomendación A).

Para asegurar la salud ósea durante toda la vida, y, en especial en población con un alto riesgo de OP como el que tiene lugar en pacientes afectados por SM, es importante seguir una dieta equilibrada y variada, que satisfaga las necesidades de ingesta de micronutrientes. El patrón de DM se encuentra estrechamente vinculado a la calidad de la dieta que aseguran estas ingestas, especialmente la de vitamina D y calcio para la salud ósea. Además, a medida que aumenta la adherencia a la DM aumenta también la densidad de nutrientes en la dieta, lo cual sugiere que es posible mejorar la calidad de la dieta de la población mediante sencillos consejos dietéticos que contribuyan a mejorar la adherencia a este patrón en población con sobrepeso u obesidad y un alto RCV (190).

#### 1.4.2 Ejercicio físico

Aunque aún son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que analicen la efectividad del ejercicio físico en la prevención de fracturas osteoporóticas, datos de estudios observacionales respaldan esta hipótesis ampliamente. El ejercicio físico se considera un medio eficaz para estimular la osteogénesis ósea en pacientes osteoporóticos.

Un reciente metanálisis que analizó 13 cohortes prospectivas, concluyó que la práctica de actividad física vigorosa se asociaba con una reducción del 45% en el riesgo de fractura de cadera (IC 31-56%) en hombres y del 38% (IC 31-44%) en mujeres (191).

La práctica de ejercicio físico regular está indicada tanto en la prevención de OP como de ECV, recomendándose disminuir el sedentarismo a través de una



---

intervención conductual que reduzca los períodos prolongados de actividades como ver la televisión u otras pantallas (móviles, ordenadores, tablets, kindles, etc). Se recomienda también alternar o instaurar en la rutina medios más saludables como el traslado en bicicleta o a pie siempre que ello sea posible, así como evitar la sedestación prolongada realizando descansos regulares cada hora o cada 2 horas, realizando estiramientos o un breve paseo (192).

Para ello, los objetivos primarios a conseguir en el paciente con SM se basan en aumentar hasta al menos a 30 minutos diarios de actividad continua e intermitente de intensidad moderada, y aumentarla paulatinamente hasta 1 hora de duración y de intensidad. De este modo, se lograría el cumplimiento de las recomendaciones dictadas por la OMS, con la práctica de actividad física aeróbica moderada durante un mínimo de 150 minutos semanales o de 75 minutos semanales de actividad física vigorosa o una combinación equivalente entre ambas, pudiéndose aumentar hasta los 300 minutos de actividad moderada y hasta 150 minutos de actividad vigorosa con el fin de obtener aún mayores beneficios.

La actividad física aeróbica debe sin embargo ir acompañada de otro tipo de entrenamientos. En un metanálisis de datos de 1061 mujeres postmenopáusicas de 11 ensayos clínicos aleatorizados, pudo comprobarse que la combinación de diferentes tipos de ejercicio es una estrategia efectiva en la prevención de la pérdida ósea. Por ello, la práctica de ejercicios de fortalecimiento muscular de los grandes grupos musculares al menos 2 días semanales tiene un alto grado de recomendación, ya que el aumento de masa muscular se asocia con un aumento de la DMO gracias a la carga mecánica que, a través de la activación de vías de señalización que tiene lugar en los osteocitos, promueve el metabolismo óseo (193). Numerosos estudios han respaldado la hipótesis de unidad hueso-músculo gracias a su conexión a nivel mecánico y metabólico. Se ha observado cómo el músculo esquelético desempeña una función endocrina, ya que, a través de la secreción de mioquinas puede modular la comunicación músculo-hueso y también puede afectar de forma indirecta al hueso a través de acciones en otros tejidos (194). De modo que, una pérdida de masa muscular como la que determina la sarcopenia guarda una gran relación con la osteoporosis debido a la confluencia de factores de riesgo

---

comunes como son el estado inflamatorio, el estrés oxidativo y las modificaciones hormonales, los cuales se ven acelerados por la inactividad física (195). El aumento de la masa muscular ha demostrado además un papel osteoprotector, no solo gracias al aumento en la DMO de cadera, sino a nivel de la MO, mejorando la calidad del hueso, tal y como se ha visto en pacientes mayores con obesidad sometidos a una intervención para el aumento de la actividad física (196).

Así mismo, ejercicios que contribuyen al entrenamiento de la flexibilidad y del equilibrio disminuyen el riesgo de caídas en pacientes con un mayor riesgo de fractura, ya que ayudan a mantener y a aumentar la amplitud de movilidad articular (197).

Por otro lado, si la realización de este ejercicio físico tiene lugar al aire libre, se conseguiría un beneficio doble, ya que se estaría incidiendo sobre los factores de riesgo asociados a la ECV y a la OP así como en el aumento de la exposición solar y, por lo tanto en la producción de vitamina D.

Se ha podido comprobar cómo gracias a la actividad física y a una dieta hipocalórica, mujeres sedentarias y con obesidad aumentaron la masa magra y disminuyeron la masa grasa mediante la diferenciación y la actividad de los osteoblastos de rescate, probablemente debido a una reactivación de la vía Wnt / $\beta$ -catenina, lo cual sugiere que un estilo de vida adecuado puede mejorar la alteración metabólica esquelética inducida por la obesidad (198).

Si bien una dieta hipocalórica y la pérdida de peso inducida indicada en población obesa pueden provocar una disminución de la DMO, se ha mostrado cómo ello puede paliarse si se acompaña de la práctica regular de entrenamiento físico el cual muestra un efecto osteoprotector, obteniendo mejores resultados en los marcadores de MO que aquellos en los que no se realizaba ejercicio físico (199). Del mismo modo, a través del ejercicio se produce un aumento de la formación ósea, disminuyendo la expresión de esclerostina por parte del osteocito y favoreciendo así la osteoblastogénesis (200). Estos cambios en los biomarcadores del metabolismo óseo se ven reforzados por el aumento de la carga mecánica que tiene lugar en la práctica de ejercicio.

---

Por otra parte, se ha comprobado cómo en sujetos con SM no diabéticos una pérdida de peso junto a la práctica de ejercicio regular puede aumentar los niveles de OC asociada a un aumento de la sensibilidad insulínica, a la mejora del perfil lipídico así como a una reducción de la grasa visceral y a un incremento de masa muscular (201).

Por todo ello, puede concluirse que el ejercicio físico regular en la vida adulta mantiene la salud ósea aumentando la DMO, no solo reduciendo la incidencia de fracturas osteoporóticas y de las caídas asociadas sino aumentando de manera significativa la formación ósea y, por ende, la DMO de la población general y de forma específica la de poblaciones más vulnerables. Se ha mostrado cómo aquellas personas de mayor edad con una práctica regular de entrenamiento multicomponente que combinan diferentes tipos de ejercicio (aeróbicos, fortalecimiento, resistencia progresiva, equilibrio y baile) tienen una mayor DMO que personas de menor edad que no practican actividad física y son consideradas como sedentarias, especialmente a nivel trabecular con adelgazamiento de las trabéculas e incluso la pérdida de conexión entre las mismas (202–204).

#### 1.4.3 Tratamiento farmacológico

A pesar de que el SM es un clúster en el que confluyen varios problemas de salud, para su manejo terapéutico mediante tratamiento farmacológico se establecen una serie de intervenciones terapéuticas según la entidad que se encuentre afectada (10). En el caso de la alteración del perfil lipídico y de la dislipidemia aterogénica, el *gold* estándar de la prevención primaria consiste en disminuir los niveles de colesterol total por debajo de los 180 mg/dL y de LDL-C por debajo de los 100 mg/dL. Los objetivos secundarios se centran en la disminución de los triglicéridos por debajo de 150 mg/dL así como aumentar los de HDL-C hasta al menos a 40 mg/dL en hombres y a 50 mg/dL en mujeres, sin establecerse prioridad entre ambos marcadores. Para ello, la primera línea de acción es el control de los factores de riesgo no lipídicos mediante la intervención en el estilo de vida a través de los cambios en la dieta y el ejercicio previamente expuestos. Tras ello, en caso de no obtener los resultados deseados en el perfil lipídico, se iniciaría el tratamiento con estatinas. Las estatinas reducen todas las lipoproteínas que contienen ApoB y son

---

efectivas para alcanzar los objetivos de ATP III para LDL-C, así como para no HDL-C (11). El consenso acerca de su efectividad sobre la prevención de eventos cardiovasculares es además unánime.

En pacientes con unas cifras de triglicéridos por encima de los 200 mg/dL, las sociedades europeas recomiendan como tratamiento de elección un fibrato. Los fibratos, derivados del ácido fíbrico (ácido clorofenoxiisobutírico), actúan estimulando los receptores nucleares denominados “receptores activados de proliferación de los peroxisomas” (PPAR), mejorando todos los componentes de la dislipemia aterogénica y reduciendo el riesgo de ECV en pacientes con SM. Otra alternativa es la niacina o los ácidos grasos omega 3 asociados al fibrato, con el fin de alcanzar una mayor potencia hipotrigliceridemiante. Para el incremento de HDL-C, el fármaco más eficaz es la niacina, ya que las estatinas tienen un efecto más limitado sobre este marcador. En aquellos casos en los que se hayan controlado las cifras de LDL-C y persista la dislipemia aterogénica, la Sociedad Española de Arteriosclerosis, junto a las sociedades de Atención Primaria, señalan la necesidad de valorar la adición de un fibrato.

La estrategia para el control de las cifras de tensión arterial en los pacientes con SM hasta alcanzar cifras por debajo de los 140/90 mm Hg, una vez garantizada la adecuación del estilo de vida, es la de iniciar el tratamiento farmacológico hasta la dosis máxima y de no ser suficiente, añadir un segundo y hasta un tercer fármaco, también hasta dosis máximas. Los cuatro grupos de fármacos antihipertensivos clásicos son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), los antagonistas del calcio y los diuréticos tiazídicos, como principales. Otros fármacos de uso muy frecuente son también los betabloqueantes (192).

Respecto al manejo de la DM2, dada la pluripatología que presentan estos pacientes, la toma de decisiones dependerá de las características de la propia enfermedad así como de las del paciente, orientando los objetivos hacia el control metabólico y hacia la prevención de complicaciones a nivel macro y microvascular así como a la mejora de la calidad de vida del paciente. Tal y como la IDF ha consensuado, los objetivos consisten en el mantenimiento de cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c) por debajo del 7%. Para

---

ello el abordaje farmacológico se realiza con los principales hipoglucemiantes: biguanidas, sulfonilureas, meglitinidas, inhibidores  $\alpha$ -glucosidasa, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, inhibidores del contrantransportador de sodio y glucosa y los diferentes tipos de insulina. La elección de uno o varios de estos fármacos se realizará atendiendo a las características específicas de cada paciente como la edad, las cifras de HbA1c, la existencia de otras patologías como la insuficiencia renal crónica y la existencia de obesidad.

Existe gran variabilidad en la toma de decisiones respecto a cuándo incluir tratamiento para reducir el riesgo de fractura dependiendo de la sociedad científica, por lo que se encuentra disponible un gran número de guías de práctica clínica con diferentes criterios para el diagnóstico y tratamiento para la prevención de la OP y del riesgo de fractura. Algunas de estas guías recomiendan el inicio de tratamiento farmacológico atendiendo a la DMO que presenten los pacientes determinada por DXA convencional, estando indicado en aquellos pacientes cuyo T-Score sea inferior a -2 o -2.5 en caso de historia de fractura previa en la vida adulta, antecedentes familiares, tabaquismo o IMC por debajo de  $18 \text{ m/kg}^2$  (205,206).

El tratamiento farmacológico de la OP está destinado generalmente a prevenir la aparición de fractura y se clasifican en dos grupos: los antirresortivos, que tratan de bloquear la actividad de los osteoclastos: los bifosfonatos, raloxifeno, la terapia hormonal sustitutiva (TRH) y denosumab, y las terapias anabólicas, que aumentan la formación de hueso, actuando sobre los osteoblastos produciendo un aumento persistente en la masa ósea, como las hormonas paratiroideas.

El uso de bifosfonatos está indicado para reducir el riesgo de fractura de cualquier localización (vertebral, no vertebral y cadera) siendo el alendronato oral, risedronato oral y el zoledronato endovenoso (de uso exclusivamente hospitalario) los más utilizados. Han demostrado su eficacia en hombres con OP y en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas con un grado de recomendación A. El denosumab, que es un anticuerpo anti RANKL que evita la resorción ósea, también está indicado por reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y de cadera (grado de recomendación A). Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, como el raloxifeno oral,

---

también han demostrado ser eficaces en la reducción de la fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas (grado de recomendación A). Aunque su uso está menos extendido por sus efectos secundarios a nivel vascular, el ranelato de estroncio oral mostró eficacia en la reducción de fractura vertebral y no vertebral en mujeres postmenopáusicas con OP, pero su uso está restringido a pacientes con alto riesgo de fractura y sin riesgo de ECV. Los fármacos osteoformadores como la parathormona intacta (PTH 1-84) y su análoga teriparatida (PTH recombinante humana 1-34), han mostrado ser eficaces en las mujeres postmenopáusicas osteoporóticas. La teriparatida también ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales (recomendación A).

Recientemente, un ensayo clínico que evaluó la efectividad del romosozumab, se demostró cómo este nuevo anticuerpo monoclonal anti-esclerostina bloquea la esclerostina, promoviendo la formación ósea y revelando un rápido aumento en la DMO, lo que conduce a un menor riesgo de fracturas (207,208).

---

JUSTIFICACIÓN

---

## 2 JUSTIFICACIÓN

El SM representa un conjunto de entidades que confiere un alto RCV a los pacientes que lo padecen, siendo además un factor de riesgo común a otras patologías muy frecuentes en nuestro entorno como la OP y las complicaciones derivadas de esta. Sin embargo, la gran variabilidad que existe en cuanto a características clínicas y bioquímicas entre los pacientes con esta etiqueta diagnóstica, dificulta la posibilidad de establecer una estratificación del RCV que permita dirigir intervenciones de prevención específicas en aquellos individuos de mayor riesgo. Tal y como se ha descrito previamente, el consenso en la determinación de los diferentes componentes que integran el SM ha sido una ardua tarea. Esto ha dado lugar a una infraestimación de la gravedad y del riesgo de complicaciones en algunos pacientes. Las complicaciones cardiovasculares y a las alteraciones metabólicas que preceden a la DM2 son las que suponen una mayor morbimortalidad a nivel mundial con un coste socioeconómico asociado en constante ascenso. La fragilidad ósea, por su parte, supone un problema de salud de elevada prevalencia con la desventaja añadida de tratarse de una patología silente, cuyos efectos son visibles, en la mayoría de los casos, cuando se ha producido la primera fractura por fragilidad y la capacidad de prevención es limitada. Este hecho implica que la OP sea una patología, en muchas ocasiones, infradiagnosticada. Por otro lado, las técnicas diagnósticas estándares utilizadas para la evaluación de la masa ósea en la práctica clínica habitual, en ocasiones no reflejan fielmente el estado óseo de algunos grupos de población, como son los pacientes con DM2 o las mujeres postmenopáusicas, en quienes la prevención y tratamiento de la OP resultan cruciales para paliar los impactos en salud que provocan las fracturas osteoporóticas. Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas de imagen, capaces de evaluar no sólo la masa ósea sino también la calidad a través del análisis de la MO. El uso de estas técnicas en combinación con las usadas convencionalmente, puede aportar información adicional mejorando la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de fractura.

El entendimiento de la etiopatogenia de la OP así como la comprensión de las interrelaciones que se establecen con otras entidades como la ECV a través de mecanismos reguladores del metabolismo óseo resulta crucial para el desarrollo de



---

algoritmos o herramientas diagnósticas, preventivas y terapéuticas que disminuyan el RCV y de fracturas por fragilidad. La osteocalcina y su fracción infracarboxilada, además de actuar como moduladores del metabolismo mineral, han mostrado un papel en la regulación del metabolismo energético y el incremento de su concentración sérica se ha asociado con un menor riesgo cardiovascular a través de la mejora del perfil lipídico y el metabolismo glucídico. Sin embargo, los resultados en población con SM, siguen sin ser del todo contundentes. En este contexto, consideramos pertinente profundizar en el análisis de la relación entre los niveles séricos de esta proteína y el RCV así como con hábitos de vida modificables como son la calidad de la dieta, la práctica de actividad física y la pérdida de peso. Ello podría suponer una nueva estrategia diagnóstica y terapéutica para la mejora de la salud cardiovascular y ósea y de la calidad de vida de los pacientes con SM.

---

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS / HYPOTHESIS AND AIMS

---

### 3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La pérdida de peso inducida por una dieta equilibrada, unida a la práctica de actividad física regular, puede reducir la incidencia de SM y el desarrollo de DM2, así como la aparición de complicaciones cardiovasculares y óseas. Es más, esta mejora en el estilo de vida podría asociarse a una mejora de la calidad ósea, determinada por la medición de parámetros de DXA, MO, de la determinación de OCi, involucrada en el metabolismo óseo y cardiovascular, así como de la predicción de riesgo de fractura a los 10 años.

Objetivo 1: Analizar la evolución de los factores determinantes del SM, la DM2, el RCV y los valores séricos de OCi al inicio del estudio, a los seis y a los doce meses de seguimiento.

Objetivo 2: Analizar la relación entre los factores determinantes del SM, la DM2, el RCV y los niveles séricos de OCi según la pérdida de peso, la adherencia a la dieta mediterránea y el nivel de actividad física en la población de estudio.

Objetivo 3: Determinar la calidad ósea mediante DXA, TBS y riesgo de fractura según la puntuación de FRAX en un subgrupo de mujeres de la cohorte y analizar su relación con la OCi y los parámetros del RCV.

Objetivo 4: Evaluar la influencia que ejerce la calidad de la dieta mediterránea, la pérdida de peso y el ejercicio físico sobre la salud ósea en este subgrupo de mujeres.

---

### 3 HYPOTHESIS AND AIMS

Weight loss promoted by a balanced diet along the regular exercise practice can reduce the metabolic syndrome (MetS) incidence and type 2 diabetes (T2D) development and the cardiovascular complications and bone disorders they cause. Moreover, those lifestyle improvements could be associated with the improvement of the bone quality determined by bone microarchitecture measurement, bone mineral density (BMD) and ucOC, involved in both bone and cardiovascular metabolism and bone fracture risk at 10 years through FRAX index.

Our aims are:

Objective 1: To analyze the evolution of the MetS and T2D factors, cardiovascular risk and serum levels of ucOC at baseline and after six and twelve months of follow-up.

Objective 2: To analyze the influence of weight loss, Mediterranean diet adherence and physical activity on MetS and T2D factors, cardiovascular risk and serum levels of ucOC in the study population

Objective 3: To determine bone quality through BMD assessment, TBS and FRAX score and to analyze its association with ucOC serum levels and cardiovascular risk parameters in a sample of women from the cohort

Objective 4: To evaluate the influence that diet quality, weight loss along and physical exercise can have on those women bone health.

---

## PACIENTES Y MÉTODOS

---

## 4 PACIENTES Y MÉTODOS

### 4.1 Población de estudio

#### 4.1.1 Características de la población

El estudio fue desarrollado de acuerdo con la Declaración de Hensinki y cumpliendo con las Normas de Buena Práctica Clínica. Los participantes firmaron un consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y uso de sus muestras biológicas y variables clínicas con el fin de la presente investigación.

Los pacientes fueron reclutados de manera consecutiva desde diciembre de 2014 hasta diciembre de 2016, desde las consultas de atención primaria de los siguientes centros de salud de Granada: La Chana, Gran Capitán, Salvador Caballero, Zaidín Centro y Zaidín Sur, de manera consecutiva. Dichos centros fueron seleccionados por conveniencia (criterios de accesibilidad para los investigadores y presencia de al menos dos médicos de familia interesados en colaborar en el estudio).

#### 4.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

La población elegible la constituyeron mujeres y hombres con edades comprendidas entre los 55-75 años (hombres) y 60-75 años (mujeres), pertenecientes al Sistema Nacional de Salud o a mutuas privadas de Granada, con diagnóstico de SM según la NCEP (10) y que cumplieran con los siguientes criterios de selección:

Tabla 2. Criterios de inclusión y de exclusión

Edad	Hombres de 55-75 años	Mujeres de entre 60-75 años
------	-----------------------	-----------------------------

IMC: 27-40kg/m<sup>2</sup>

Cumplimiento de al menos 3 criterios de SM:

Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL o tratamiento con fibratos

Glicemia  $\geq$  100 mg/dL o tratamiento con antidiabéticos orales

Hipertensión  $\geq$  130/85 mm Hg o medicación antihipertensiva

HDL-C  $<$  40 mg/dL en hombres o  $<$  50 mg/dL en mujeres

Circunferencia de la cintura  $\geq$  102 cm en hombres y  $\geq$  88 cm en mujeres

Criterios de exclusión

Incapacidad o falta de voluntad para dar consentimiento informado por escrito o comunicarse con el personal del estudio.

Incapacidad para seguir las visitas programadas (individuos institucionalizados, falta de autonomía, incapacidad para caminar, falta de un domicilio estable, planes de viaje, etc.)

Institucionalización (que el paciente habite en residencias o centros de larga estancia).

Historia documentada de ECV previa: angina de pecho, infarto de miocardio, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico, y ataques isquémicos transitorios), enfermedad arterial periférica diagnosticada con técnicas de imagen vascular, arritmias ventriculares; fibrilación auricular no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía hipertrófica, e historia de aneurisma aórtico.

---

Historia documentada de fractura osteoporótica previa

Cáncer activo

Presencia de otra enfermedad que suponga a priori una expectativa de vida inferior a 2 años.

Historia de enfermedad inflamatoria intestinal.

Inmunodeficiencia o estado VIH positivo.

Cirrosis o insuficiencia hepática.

Trastornos psiquiátricos graves: esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos de la conducta alimentaria, depresión con hospitalización en los últimos 6 meses.

Consumo problemático de alcohol o síndrome de dependencia alcohólica (o ingesta total diaria de alcohol > 50 g) o abuso de drogas en los últimos 6 meses.

Historia del trasplante de órgano vital.

Cualquier condición severa de comorbilidad con menos de 24 meses de esperanza de vida.

Infección aguda o inflamación (por ejemplo, neumonía)

Tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores o agentes citotóxicos.

Tratamiento actual con corticosteroides sistémicos.

Cualquier otra condición que pueda interferir con la realización del protocolo del estudio.



---

Tras la selección inicial realizada por los médicos de familia, 415 personas fueron evaluadas para determinar el grado de elegibilidad. De ellas, 119 no cumplieron los criterios de inclusión; finalmente 296 sujetos fueron reclutados para participar en el estudio.

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario San Cecilio de Granada (0425-N-18; 27/07/2018). Las bases de datos con la información de los participantes se encuentran anonimizadas, de manera que los datos personales y su relación con el código de identificación se conservan en un fichero independiente sin acceso a internet.

## 4.2 Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo. Se realizó un seguimiento de un año de los sujetos de estudio, tras su inclusión en el estudio de manera consecutiva. Los datos de esta tesis son los recogidos entre enero de 2015 y diciembre de 2017.

## 4.3 Variables del estudio

Se determinaron las siguientes variables de estudio de forma basal, a los 6 y a los 12 meses de seguimiento en todos los sujetos de estudio:

### 4.3.1 Variables sociodemográficas

- Sexo y edad: La edad se consideró como variable numérica o categorizada en dos grupos en base a la edad de jubilación (inferior y superior a 65 años).
- Situación laboral: fue recogida en según las categorías: “Trabajo remunerado”, “Ama de casa”, “Jubilado/a”, “Parado/a”.
- Estado civil: se recogió según las categorías: “Soltero/a”, “Casado/a”, “Viudo/a” y “Divorciado/a o Separado/a”.
- Nivel educativo: se consideraron las categorías: “Estudios primarios”, “Estudios secundarios o bachillerato”, “Técnico escuela universitaria” y “Estudios superiores o similares”.

---

#### 4.3.2 Variables clínicas

- Se recogió información relativa a antecedentes personales, prescripción farmacológica y uso de suplementos nutricionales y presencia de DM2.
- La altura, el peso y la circunferencia de la cintura y cadera se midieron por duplicado al inicio de acuerdo con los procedimientos estándar. El peso se determinó con una precisión de 100 g utilizando una báscula clínica con el paciente en ropa ligera y sin zapatos o accesorios. La altura y la circunferencia de cintura y de cadera se midieron con una precisión de 1 mm usando para ello un tallímetro con pie fijo y una cinta antropométrica respectivamente. La circunferencia de la cintura se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca y el perímetro de la cadera se midió en la parte más ancha de los glúteos. A partir de estas variables se determinó el peso perdido total y el porcentaje de peso perdido.
- El IMC fue calculado en la primera visita con la fórmula de Quetelet ( $\text{peso (Kg)}/\text{altura (m}^2\text{)}$ ) y se categorizó en sobrepeso u obesidad según la clasificación dada de la OMS (209).
- La presión arterial se determinó 3 veces tras permanecer en reposo durante 5 minutos con un esfigmomanómetro de mercurio estándar (12 cm de largo y 35 cm de ancho) para, posteriormente, calcular el valor medio. Tras ello, se calculó la tensión arterial (TA) media con la ecuación:  $(2 \times \text{tensión arterial diastólica} + \text{tensión arterial sistólica})/3$  (210).

#### 4.3.3 Variables bioquímicas

Se recogió una muestra de sangre en ayunas y una muestra de la primera orina de la mañana.

- Determinaciones bioquímicas en suero: Se obtuvo un tubo primario de 10 mL de sangre y se conservó a 4º C hasta su tratamiento. Se centrifugó a 1.700 g durante 15 minutos a temperatura ambiente para la extracción del suero. Tras ello, el

---

suelo fue alicuotado en crioviales de 500  $\mu\text{L}$  para su posterior congelación a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

- El perfil lipídico (colesterol total (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL) y triglicéridos (mg/dL), los niveles de glucosa basal (mg/dL) y HbA1c (%), se determinaron mediante técnicas de laboratorio habituales en la Unidad de Análisis Clínicos del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.
- Las concentraciones séricas de OCi se determinaron en el laboratorio del Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada mediante un kit ELISA Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) cuantitativo (Biomédica, Austria (211)) mediante ensayo de tipo sándwich. En este procedimiento, el antígeno queda inmovilizado entre dos anticuerpos: uno de captura y otro de detección. De forma inicial, se añade la muestra problema, que contiene el antígeno de interés, uniéndose al anticuerpo de captura que está fijado en la placa. Después se añade el anticuerpo de detección que se une al antígeno junto al anticuerpo de captura. Por último, se añade el sustrato que, al reaccionar con la enzima proporciona una señal visible que permite la detección y/o cuantificación del antígeno de estudio. La concentración de OCi se determinó gracias a un fotómetro adaptado para aplicaciones de inmunoensayos enzimáticos mediante la comparación de sus absorbancias específicas con la absorbancia obtenida a partir de la curva estándar específica para cada ensayo. La prueba de precisión se realizó mediante la determinación de las variaciones intraensayo e interensayo determinando un 6% y 10% respectivamente, que fueron consistentes con las informadas por el fabricante en ambos casos. Todas las mediciones se determinaron por duplicado.

#### 4.3.4 Parámetros óseos

Se determinó la DMO por densitometría convencional a una sub-muestra de 46 mujeres de forma voluntaria provenientes de la cohorte general al inicio del estudio, de las cuales a 31 se les repitió la prueba a los 12 meses de seguimiento. A partir de los valores de DMO de la columna lumbar, se analizó la MO mediante TBS a 17 de estas mujeres a nivel basal y a 35 los 12 meses de seguimiento. Así mismo se determinó la probabilidad de

---

fractura a los diez años ajustada por los valores de DMO de cuello femoral mediante la herramienta FRAX®.

- La DMO se determinó al inicio y a los 12 meses de seguimiento mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en columna lumbar y cadera izquierda en la UGC de Medicina Nuclear del Hospital Universitario San Cecilio, empleando para ello el equipo Hologic QDR4500 (Waltham, MA) con calibración diaria mediante un fantoma normalizado (Hologic X-Caliber, Hologic Inc., Waltham, MA). Esta técnica utiliza radiografías digitales cuantitativas para medir de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo en gramos y la DMO en g/cm<sup>2</sup>. Para la clasificación de la DMO en el rango de normalidad, osteopenia u osteoporosis, se utilizó el valor de T-Score, siendo este el número de desviaciones estándar en que difiere la DMO del paciente de los valores normales pico para un adulto sano de 30 años del mismo sexo y grupo étnico. Se realizaron determinaciones en columna lumbar (vértebras L1, L2, L3 y L4) y fémur proximal (cadera total y cuello femoral). La precisión de la medida fue superior al 1% (coeficiente de variación = 1.0% con DMO = 1.0 g/cm<sup>2</sup>) y la resolución espacial de 1.5 mm. Esta técnica requiere de un tiempo de realización de la prueba inferior a cinco minutos para cada localización y la radiación a la que se somete al paciente de 2.9 - 5.0 mR, lo cual equivale a la décima parte de la recibida durante la realización de una radiografía simple de tórax.
- La determinación de la MO se realizó de forma basal y a los 12 meses de seguimiento mediante el software TBS iNsight®. Esta técnica no invasiva brinda información de manera indirecta sobre la microarquitectura trabecular a partir de la DMO de la columna lumbar mediante la aplicación de un análisis de regresión múltiple y un complejo modelo matemático de relación 3D/2D, analizando variaciones de píxeles en una escala de grises de imágenes en 2D. Una alta puntuación representa una MO resistente a las fracturas mientras que una baja puntuación refleja una MO débil y propensa a fracturas (212).
- La probabilidad de fractura a los diez años para población española se calculó gracias a la herramienta FRAX®, desarrollada por la Universidad de Sheffield con la colaboración de la OMS, disponible en la página web

---

<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>. Las variables continuas introducidas fueron edad, peso y talla; y de forma dicotómica el sexo, la prevalencia de fractura previa, antecedentes familiares de fractura de cadera, tabaquismo, tratamiento con glucocorticoides sistémicos, exceso de ingesta de alcohol (3 o más dosis diarias), prevalencia de artritis reumatoide y prevalencia de OP secundaria. La puntuación obtenida se ajustó por la DMO del cuello femoral y por la puntuación de TBS cuando se disponía de esta.

#### 4.3.5 Variables sobre hábitos de vida

- Calidad de la dieta: se recogió mediante el cuestionario de 14 ítems de adherencia a la dieta mediterránea (213). Tras ello, se recodificó en una nueva variable dicotómica en función de la puntuación obtenida, clasificándose en “Buena adherencia” una puntuación igual o superior a 9 y en “Mala adherencia” si era inferior a 9.
- Actividad física: se evaluó mediante diferentes cuestionarios:
  - El Cuestionario Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) 1 se utilizó para valorar el nivel y la intensidad del ejercicio físico aeróbico previamente validado para personas adultas. Es un cuestionario de 7 ítems que recoge el tipo de, la duración y la frecuencia semanal de la actividad física (214). La variable fue codificada en tres categorías: “Sedentario”, “Moderadamente activo” o “Activo”.
  - Cuestionario basado en el cuestionario del estudio Nurses’ Health Study validado en población española para evaluar el número de horas que pasa el individuo sentado. Se consideró como sedentarias a aquellas personas que pasaban 7 horas o más diarias sentadas (215).
  - Test de la silla: para la evaluación de la fuerza de la musculatura del miembro inferior se ha elegido la prueba Chair Stand Test (216). La prueba consiste en contabilizar el número de veces que el participante es capaz de levantarse de la silla en 30 segundos.

---

#### 4.3.6 Estimación del RCV

##### 4.3.6.1 Cardiovascular Z-Score (CV-ZS)

Con el fin de establecer el RCV de la población de estudio, se calculó un Z-Score incluyendo los factores de RCV utilizados para el diagnóstico de SM (CV-ZS): perímetro de cintura, TA media, HDL-C, triglicéridos y glucemia en ayunas según los criterios de la NCEP (10). La puntuación Z de cada factor de RCV se calculó utilizando la media y la desviación estándar (DE) estratificada por sexo, aplicando la ecuación  $(X - \text{media}(X)) / \text{DE}$ , siendo X la variable de interés. El CV-ZS fue el promedio de las puntuaciones Z de los niveles de triglicéridos, glucemia, perímetro de la cintura, TA media y la puntuación Z inversa de HDL-C (217,218).

##### 4.3.6.2 Framingham y REGICOR

Con el fin de correlacionar el CV-ZS con otros scores de RCV validados, se calcularon los scores Framingham y REGICOR. El primero se determinó de acuerdo con la ecuación descrita por Wilson P.W. et al. 1998 (85). El score REGICOR, que consiste en una adaptación del primero para la población española, se determinó con la calculadora en línea disponible en [www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/](http://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/) (219). Ambas puntuaciones incluyen variables de RCV ajustadas por edad y sexo (colesterol total, HDL-C, PAS y PAD), la presencia de DM2 y el consumo de tabaco (ambas variables recogidas de forma dicotómica).

#### 4.4 Análisis estadístico

##### 4.4.1 Estimación del tamaño de muestra

Previamente al inicio del reclutamiento se procedió a realizar el cálculo del tamaño muestral asumiendo una variación de al menos un 20% sobre los niveles basales de OCi en aquellos pacientes con una disminución de al menos el 10% de su peso corporal (220).

---

Con un error alfa del 5% y una potencia del 90%, estimándose un tamaño muestral mínimo necesario de 206 pacientes, totalizando 242 sujetos de estudio asumiéndose un 15% de pérdidas.

#### 4.4.2 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). En el análisis descriptivo se estimó la distribución de frecuencias para las variables categóricas, que fueron representadas como porcentajes; mientras que para las variables continuas se estimaron los datos de tendencia central y dispersión y se expresaron como media  $\pm$  DE. Para evaluar la normalidad de las variables se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó una transformación logarítmica de las variables que no seguían una distribución normal.

Las asociaciones entre variables continuas se describieron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para el estudio comparativo de las variables continuas se utilizaron los test de contraste de hipótesis clásicos: test de comparación de medias T Student y análisis de varianza de una vía ANOVA. La prueba de Chi Cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) se utilizó para comparar categóricas variables entre grupos. Cuando la comparación entre grupos requirió un ajuste por covariables, se realizó un análisis univariante de varianza (ANCOVA) utilizando un modelo factorial lineal general. Las asociaciones entre variables continuas fueron descritas por el coeficiente de correlación de Pearson.

El control de factores de confusión se realizó mediante modelos de regresión lineal y modelos de regresión logística múltiple, que permitieron estimar las OR crudas y ajustadas, así como sus intervalos de confianza (IC). La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$  (dos colas) y  $p < 0,10$  para el análisis de regresión lineal múltiple.

Para analizar la utilidad de algunas variables como predictor del RCV o de DM2, se construyó una curva ROC, acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor, siendo el área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés Area under the curve) la probabilidad de predecir un evento. Los valores de AUC superiores a 0,75 indican un buen rendimiento predictivo (221).

---

## RESULTADOS



---

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características clínicas y sociodemográficas de la población de estudio.

En la Tabla 3 se muestran las características sociodemográficas y clínicas basales de la población de estudio estratificadas por sexo. La edad media fue significativamente más alta en mujeres ( $65.8 \pm 4.1$  años) que en hombres ( $62.1 \pm 5.1$  años). Ello se debió a que la edad mínima para la inclusión de las mujeres en el estudio se estableció en 60 años, mientras que en los hombres era de 55 años. Se observó que la gran mayoría estaban casados, sin embargo, la proporción de mujeres viudas y/o solteras fue significativamente mayor. Respecto al nivel educativo, también se observaron diferencias por sexo, ya que la proporción de mujeres con una titulación superior fue muy inferior a la de hombres.

La prevalencia de DM2 en esta población fue del 20.9%, sin observarse diferencias por sexo (20.15% en hombres y 22.01% en mujeres). La prevalencia de HTA en ambos sexos fue superior al 90%: el 93.33% de los hombres y el 90,68% de las mujeres reportaron cifras de tensión arterial superiores a 130/85 mm Hg o tenían prescripción de medicación antihipertensiva (71.85% de los hombres y el 75.78% de las mujeres), sin observar diferencias por sexo. Sin embargo, las cifras de tensión arterial resultaron significativamente más altas en hombres ( $142.4 \pm 16.4/88.4 \pm 10.2$  mm Hg) que en mujeres ( $134.9 \pm 17.2/83.8 \pm 9.5$  mm Hg). La prevalencia de dislipemia en la población de estudio fue del 35% sin observar diferencias por sexo, sin embargo, al analizar el perfil lipídico basal en ambos sexos, se comprobó que las cifras de colesterol total, HDL-C y LDL-C fueron significativamente superiores en mujeres que en hombres ( $193.4 \pm 32.3$  mg/dL;  $45.5 \pm 9.6$ ;  $118.8 \text{ mg/dL} \pm 28.9 \text{ mg/dL}$  vs  $207.7 \pm 37.3$  mg/dL;  $53.0 \pm 10.1$  mg/dL;  $127.1 \pm 35.2$  mg/dL respectivamente). Los niveles de triglicéridos también fueron superiores en mujeres, pero sin diferencias significativas. Respecto al perfil glucémico, no se observaron diferencias significativas por sexo en los niveles de glucemia ni de HbA1c, aun cuando se estratificó por la presencia de DM2.

Los datos referentes al metabolismo mineral y la fragilidad ósea mostraron que, únicamente una participante había sufrido alguna fractura osteoporótica previa al inicio

---

del estudio. Respecto a la concentración sérica de OCi, los niveles fueron significativamente superiores en las mujeres.

La presencia de sobrepeso u obesidad fue generalizada en la población de estudio, ya que el 27.4% presentaba sobrepeso y el 72.6% presentaba obesidad, sin diferencias por sexo, según la clasificación que establece la OMS, con un IMC medio de 32.5 y 32.8 kg/m<sup>2</sup> en hombres y mujeres respectivamente. Respecto al perímetro de cintura, la proporción de hombres que presentó un perímetro de riesgo fue mayor en comparación con el grupo de mujeres, ya que el 100% superaban los 94 cm, frente al 14,3 % de mujeres que presentó un perímetro de cintura inferior a 80 cm.

El RCV a nivel basal fue significativamente mayor en los hombres medido con los scores de CV-ZS, Framingham y REGICOR.

Se observó que la población de estudio estaba compuesta por pacientes con un estilo de vida sedentario, ya que el 45.6% declaró pasar 7 o más horas diarias sentado, siendo este porcentaje significativamente superior en hombres que en mujeres (57.04% vs 36.02%) según los resultados del cuestionario Nurses' Health Study. En cambio, el test de la silla basal mostró mayores puntuaciones en los hombres. Respecto al nivel de actividad física de la población medida con el cuestionario RAPA 1, no se observaron diferencias significativas por sexo, mostrándose prevalencias muy similares.

También se observaron diferencias significativas en la proporción de fumadores, en cuanto al sexo, observándose un mayor porcentaje de fumadores en hombres (16.30%) denle comparación con las mujeres (8%). Respecto a los hábitos dietéticos basales, la puntuación media de la adherencia a la dieta mediterránea se situó en 8.5 en hombres y 8.6 en mujeres, observándose en una baja adherencia (inferior a los 9 puntos) en el 50% de la muestra en ambos grupos

Tabla 3. Características basales de la población de estudio por sexo

POR SEXO						
Variables categóricas		Hombres (N=135)		Mujeres (N=161)		p
Edad	<65 años (%)	67%		42%		< 0,001
	>65 años (%)	33%		58%		
Estado civil	Soltero/a (%)	2,22%		8,07%		< 0,001
	Casado/a (%)	86,67%		65,84%		
	Viudo/a (%)	2,22%		19,88%		
	Divorciado/a o Separado/a (%)	8,89%		6,21%		
Nivel educativo	Superior (%)	36,30%		18,63%		< 0,001
	Técnico (%)	5,93%		5,59%		
	Secundaria (%)	28,15%		22,98%		
	Primaria (%)	29,63%		52,80%		
DM2 (%)		20,15%		22,01%		0,697
HTA (%)		93,33%		90,68%		0,270
Tratamiento antihipertensivos (%)		71,85%		75,78%		0,453
Tratamiento hipolipemiante (%)		30,37%		39,13%		0,290
Osteoporosis prevalente (%)		-		0,62%		0,359
Sedentarismo (%)		57,04%		36,02%		< 0,001
IMC	Sobrepeso (%)	41,98%		58,02%		0,513
	Obesidad (%)	46,98%		53,02%		
Actividad física	Sedentario (%)	49,60%		54,80%		0,518
	Moderadamente activo (%)	15,80%		11,60%		
	Activo (%)	34,60%		33,50%		
Tabaquismo (%)		16,30%		8,07%		0,029
Variables continuas		Media	DS	Media	DS	
Edad (años)		62,1	5,1	65,8	4,1	< 0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		32,5	3,5	32,8	3,9	0,537
Cintura (cm)		112,7	9,5	104,3	9,6	< 0,001
TA sistólica (mm Hg)		142,4	16,4	134,9	17,2	< 0,001
TA diastólica (mm Hg)		88,4	10,2	83,8	9,5	< 0,001

Glucosa (mg/dL)	101,0	20,3	102,4	26,8	0,611
Colesterol total (mg/dL)	193,4	32,3	207,7	37,3	< 0,001
HDL-C (mg/dL)	45,5	9,6	53,0	10,1	< 0,001
LDL-C (mg/dL)	118,8	28,9	127,1	35,2	0,034
Triglicéridos (mg/dL)	165,3	77,2	167,6	71,5	0,798
HbA1c (%)	5,9	0,8	6,0	1,0	0,242
CV-ZS	1,0	2,5	-0,9	2,8	< 0,001
Framingham (%)	16,7	6,3	10,2	4,8	< 0,001
REGICOR (%)	7,3	3,3	5,2	2,5	< 0,001
log OCi (ng/mL)	0,6	0,3	0,7	0,3	0,010
ADM	8,5	2,1	8,6	1,9	0,679
Test de la silla	13,4	6,2	10,8	5,7	< 0,001

DM2: Diabetes tipo 2; HTA: Hipertensión arterial; IMC: Índice de masa corporal; TA: Tensión arterial; HDL-C: Colesterol HDL; LDL-C: Colesterol LDL; CV-ZS: Riesgo cardiovascular z-score; OCi: Osteocalcina infracarboxilada; ADM: Adherencia a la dieta Mediterránea

---

### 5.1.1 Relación entre el RCV y los factores determinantes del SM y la DM2 con los niveles séricos de OCi a nivel basal

En la Tabla 4 se muestra la distribución de las variables de estudio según el percentil 50 del RCV basal, medido según el CV-ZS. Como se puede observar, la proporción de prevalencia de DM2 fue 3 veces mayor en el grupo de mayor RCV. La prevalencia de tabaquismo fue también superior en este grupo. A pesar de no observarse diferencias significativas en el porcentaje de sedentarismo medido por el Nurses' Health Study, sí se encontraron diferencias significativas según los resultados del cuestionario RAPA 1 a nivel basal, observándose un mayor porcentaje de sujetos sedentarios y un menor porcentaje de población físicamente activa en el grupo de mayor RCV.

A pesar de tratarse de población diagnosticada con SM, se observó que el perfil cardiometabólico de la población con mayor RCV se encontraba notablemente más alterado, en términos de parámetros antropométricas (IMC y cintura), cifras de TA y perfil lipídico (triglicéridos y HDL-C) en comparación con el grupo de menor RCV.

Respecto a la homeostasis glucídica, los sujetos de mayor RCV mostraron también un perfil glucídico más desfavorable, observándose mayores niveles de glucemia y HbA1c en este grupo. Estas diferencias según el CV-ZS se observaron también considerando los scores de RCV de Framingham y REGICOR. Respecto a los niveles séricos del OCi, se encontraron niveles significativamente menores en el grupo de mayor RCV.

Respecto al estilo de vida, aquellos pacientes con una menor adherencia al patrón mediterráneo mostraron una mayor puntuación de RCV, así como una menor capacidad física según el test de la silla a nivel basal.

Tabla 4. Características basales de la población de estudio según RCV (P50 del CV-ZS)

SEGÚN RIESGO CARDIOVASCULAR					
Variables	CV-ZS <P50 (N=136)		CV-ZS >P50 (N=135)		<i>p</i>
Mujeres/Hombres	77 / 58		70 / 66		0,358
Sedentarismo (%)	43,38%		47,41%		0,293
Actividad física Sedentario (%)	44,00%		62,10%		<b>0,012</b>
Moderadamente activo (%)	14,90%		11,40%		
Activo (%)	41,00%		26,50%		
Tabaquismo (%)	8,09%		14,07%		0,084
DM2 (%)	11,85%		33,08%		<b>&lt; 0.001</b>
Tratamiento antihipertensivos (%)	70,59%		78,52%		0,165
Tratamiento hipolipemiente (%)	38,97%		31,85%		0,190
	Media	DS	Media	DS	<i>p</i>
Edad (años)	64,5	4,7	63,6	4,9	0,140
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,9	3,0	34,1	3,5	<b>&lt; 0.001</b>
Cintura (cm)	102,8	7,9	112,5	10,1	<b>&lt; 0.001</b>
TA sistólica (mm Hg)	131,9	14,1	144,7	18,0	<b>&lt; 0.001</b>
TA diastólica (mm Hg)	83,1	9,2	88,9	10,2	<b>&lt; 0.001</b>
Glucosa (mg/dL)	91,7	12,6	112,8	29,0	<b>&lt; 0.001</b>
Colesterol total (mg/dL)	207,0	35,1	197,1	37,1	0,025
HDL (mg/dL)	54,0	10,8	45,2	8,4	<b>&lt; 0.001</b>
LDL (mg/dL)	125,5	30,3	121,1	35,1	0,269
Triglicéridos (mg/dL)	140,5	49,2	192,5	83,3	<b>&lt; 0.001</b>
HbA1c (%)	5,7	0,9	6,3	0,9	<b>&lt; 0.001</b>
Framingham (%)	11,0	5,6	15,5	6,4	<b>&lt; 0.001</b>
REGICOR (%)	5,2	2,3	7,2	3,4	<b>&lt; 0.001</b>
log OCi (ng/mL)	0,7	0,3	0,6	0,4	0,029
ADM	8,8	1,9	8,3	2,0	0,040
Test de la silla	13,2	5,8	11,7	5,5	0,033

DM2: Diabetes tipo 2; TA: Tensión arterial; FC: Frecuencia cardíaca; HDL-C: Colesterol HDL; OCi: Osteocalcina infracarboxilada; DM: Dieta mediterránea; ADM: Adherencia a la dieta Mediterránea

---

## 5.2 Evolución del RCV, de los factores determinantes del SM y la DM2, y de los niveles séricos de OCi en la población de estudio a los 6 y 12 meses de seguimiento

En la Tabla 5 se muestra la evolución de las variables antropométricas, del perfil lipídico y glucémico, del RCV, de los niveles circulantes de OCi, de la adherencia a la dieta mediterránea y la puntuación del test de la silla a los 6 y 12 meses de seguimiento. Se observó que la mayoría de la población analizada mostró una mejora generalizada de los datos antropomórficos a los 6 y 12 meses de seguimiento: el IMC, el perímetro de cintura y cadera así como la tensión arterial, disminuyeron de forma significativa. Sin embargo, la disminución de las cifras de TA fue desigual entre sexos, ya que en los hombres se observó una disminución más importante que en las mujeres, siendo en estas una disminución no significativa (hombres: 105,96 > 105,54 > 102,85,  $p= 0,029$ ; mujeres: 100,13 > 99,46 > 98,59,  $p= 0,393$ ).

Respecto a la pérdida de peso, hubo un mayor porcentaje de mujeres que llegó a perder el 5 o el 10% de su peso a lo largo del seguimiento, sin observarse diferencias significativas por sexo en el IMC a lo largo del seguimiento.

La adherencia a la dieta mediterránea media aumentó de forma significativa en toda la población, sin embargo no siguió la misma tendencia para ambos sexos: en los hombres, pasó de 8.5 puntos al inicio del estudio a 10.5 a los 6 meses de seguimiento, para después bajar a 9.5 a los 12 meses de seguimiento. No obstante, en las mujeres el incremento fue gradual, aumentando de 8,6 a 9,5 y a 9,9 a los 6 y 12 meses respectivamente. Al analizar los cambios en el perfil glucídico, no se observaron cambios significativos en los niveles de glucemia en la población total, pero sí pudo verse una disminución progresiva a los 6 y 12 meses: la población sin DM2 logró pasar de 93,2 mg/dL basales a 91,6 y 91,8 mg/dL a los 6 y 12 meses respectivamente y la población con DM2 prevalente logró una reducción de los valores medios de 130,3 a 124,5 mg/dL a los 6 meses que se mantuvo al año de seguimiento. Cuando se analizó la evolución en hombres y mujeres de forma separada, se observó que las mujeres sí lograron disminuir de forma significativa los niveles de glucemia a los 6 meses (102,67 > 98,19 > 98,42;  $p= 0,011$ ). La evolución de los

---

niveles HbA1c se mantuvieron estables durante todo el seguimiento, tanto en población con y sin DM2.

Respecto al perfil lipídico, los niveles de HDL-C y de triglicéridos experimentaron una mejora significativa en la población general, disminuyendo el porcentaje de población con tratamiento para reducir los niveles de colesterol del 35,1% basal al 29,4% a los 6 meses, que se mantuvo también a los 12 meses de seguimiento. No obstante, esta mejora fue desigual en hombres y mujeres, ya que en el análisis segmentado por sexo se observó que sólo las mujeres aumentaron de forma significativa sus niveles de HDL-C ( $53,15 > 55,91 > 55,35$ ;  $p=0,002$ ), mientras que en los hombres también se observó un aumento, pero este no fue significativo ( $45,65 > 47,12 > 47,02$ ;  $p=0,240$ )

Los niveles de Oci aumentaron significativamente durante el seguimiento, observándose un incremento drástico a los 6 meses (de 6,06 ng/mL a 9,44 ng/mL) para después disminuir hasta los 6,39 ng/mL a los 12 meses.

El RCV medido por los scores CV-ZS y Framingham también disminuyó durante el seguimiento, aunque de forma no significativa. Sin embargo, cuando se analizó la evolución del RCV en población con y sin DM2 prevalente de forma separada, sí se observó una disminución significativa del RCV medido según el score Framingham a los 12 meses de seguimiento en la población con DM2, pasando de una media de  $15,44 \pm 6,29$  basal a  $15,04 \pm 6,97$  a los 6 meses, y a  $12,46 \pm 4,98$  a los 12 meses (Figura 13-a). Muy similares fueron los resultados obtenidos cuando se analizó la evolución del RCV medido según Framingham en mujeres y hombres por separado, observando una disminución significativa de la puntuación de este score en mujeres a lo largo del seguimiento ( $10,30 > 9,04 > 8,56$ ;  $p= 0,002$ ) (Figura 13-b).



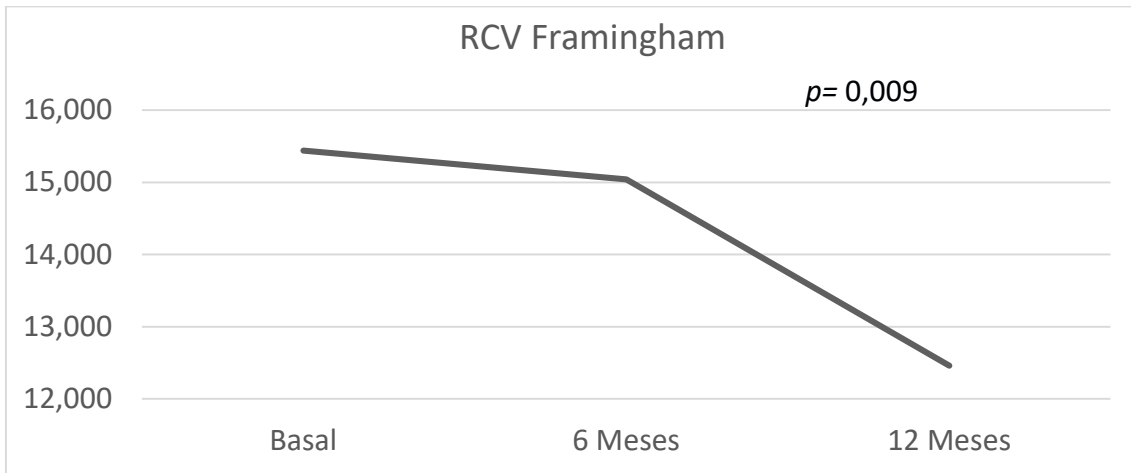


Figura 33-a. Evolución del riesgo cardiovascular según el score Framingham en los sujetos con DM2 prevalente a los 6 y 12 meses de seguimiento.

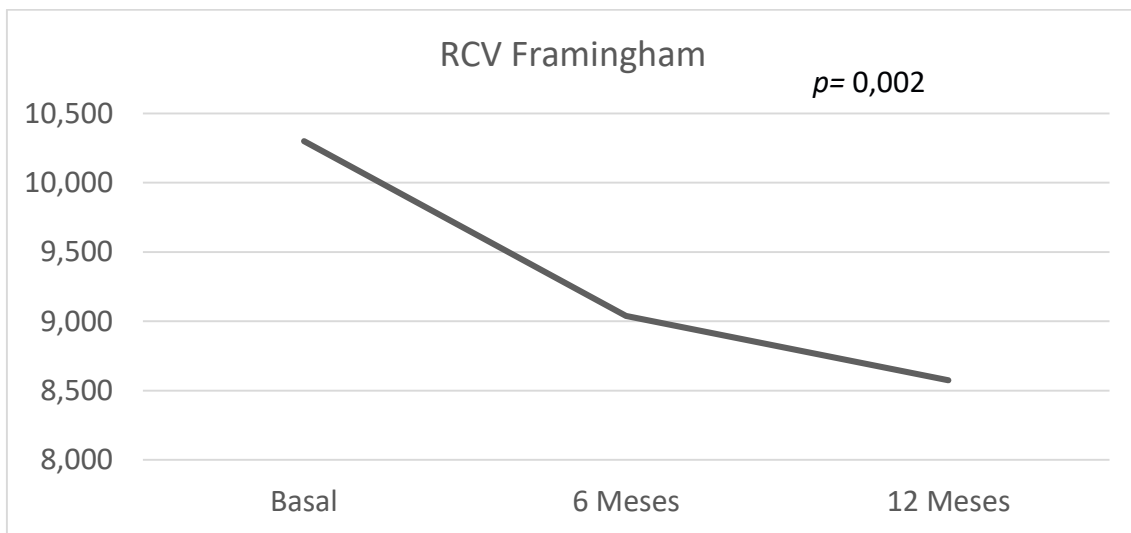


Figura 43-B. Evolución del riesgo cardiovascular según el score Framingham en mujeres a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Tabla 5. Evolución del RCV, de los factores determinantes del SM y de la DM2, y de los valores séricos de OCi

Variables	Basal		6 Meses		12 Meses		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,42	3,64	31,57	3,88	31,27	4,05	< 0,001
Cintura (cm)	108,1	10,4	104,1	10,4	103,6	10,9	< 0,001
Cadera (cm)	112,9	9,4	110,4	8,9	109,9	9,0	< 0,001
TA media (mm Hg)	103,21	11,01	102,61	10,57	100,29	11,74	0,023
FC (lpm)	71,00	10,00	68,00	9,00	69,00	11,00	0,002
Test de la silla	12,00	6,00	13,00	7,00	13,00	8,00	0,451
ADM	8,54	1,96	9,92	2,81	9,76	3,05	< 0,001
Glucosa (mg/dL)	102,00	24,00	99,00	24,00	99,00	24,00	0,105
HbA1c (%)	6,00	0,08	5,95	0,08	5,96	0,07	0,454
Colesterol total (mg/dL)	201,00	36,00	205,00	39,00	200,00	38,00	0,201
HDL-C (mg/dL)	50,00	11,00	52,00	12,00	51,00	11,00	< 0,001
LDL-C (mg/dL)	123,00	33,00	124,00	34,00	123,00	33,00	0,706
Triglicéridos (mg/dL)	167,00	74,00	158,00	72,00	156,00	77,00	0,002
log OCi (ng/mL)	0,64	0,34	0,82	0,34	0,69	0,31	< 0,001
CV-ZS	-0,19	0,22	-0,20	0,20	-0,24	0,20	0,956
Framingham (%)	12,38	0,55	11,97	0,60	11,54	0,57	0,125

IMC: Índice de masa corporal; TA: Tensión arterial; FC: Frecuencia cardíaca; HDL-C: Colesterol LDL: Colesterol- LDL; OCi: Osteocalcina infracarboxilada; CV-ZS: Riesgo cardiovascular Z-score; ADM: Adherencia a la dieta Mediterránea

---

### 5.3 Relación entre los hábitos de vida y la pérdida de peso con el RCV, los factores determinantes del SM y la DM2 y los niveles séricos de OCi

En la Tabla 6 se muestran los factores determinantes del SM y DM2 según terciles de pérdida de peso a los 6 y 12 meses de seguimiento. Se observa cómo aquellos participantes situados en el tercil de mayor pérdida de peso a los 6 meses de seguimiento, paralelamente a la disminución del perímetro de cintura y cadera, lograron disminuir de forma significativa los niveles de TA media, frecuencia cardíaca, de colesterol total y de RCV medido por CV-ZS. Del mismo modo, a los 12 meses se observó una mejora significativa de los sujetos que perdieron más peso, ya que mostraron un aumento significativo de los niveles de HDL-C y una disminución significativa del nivel de triglicéridos. De modo que, los pacientes que lograron perder más peso, mejoraron su perfil cardiometabólico de forma considerable. Respecto a los niveles séricos de OCi, no se observaron diferencias significativas asociadas a la pérdida de peso

Al analizar las posibles variables asociadas con la pérdida de peso, aparecieron como predictoras el nivel de actividad física según el cuestionario RAPA-1 y la adherencia a la dieta mediterránea a los 6 meses independientemente del sexo, la edad y la presencia de DM2. A los 12 meses de seguimiento la actividad física dejó de ser significativa, sin embargo a la adherencia a la dieta mediterránea mostró una estrecha asociación con la pérdida de peso (Tabla 7).

Tabla 6. Cambios en los factores determinantes del SM y de la DM2, RCV y valores séricos de OCi según terciles de pérdida de peso a los 6 y 12 meses de seguimiento.

PÉRDIDA DE PESO	T1			T2			T3			p
	6 MESES	Media	95% IC	Media	95% IC	Media	95% IC	95% IC		
Cintura (cm)	0,6	-0,4	1,6	-2,7	-3,7	-1,8	-7,0	-8,1	-6,0	<b>0,000</b>
Cadera (cm)	0,5	-0,3	1,3	-1,6	-2,3	-0,9	-4,2	-5,1	-3,2	<b>0,000</b>
TA media(mm Hg)	2,0	-0,1	4,2	1,1	-1,4	3,7	-4,3	-6,9	-1,7	<b>0,000</b>
FC (lpm)	-1,1	-3,0	0,7	-0,6	-2,8	1,6	-4,1	-6,0	-2,2	<b>0,000</b>
Glucosa (mg/dL)	0,1	-4,6	4,8	-1,6	-5,0	1,8	-7,7	-13,2	-2,2	<b>0,045</b>
HbA1c (%)	1,4	0,7	2,0	0,9	0,3	1,4	0,6	0,1	1,1	0,118
CV-ZS	0,9	0,4	1,3	0,7	0,1	1,2	-1,1	-1,7	-0,6	<b>0,000</b>
Framingham (%)	0,0	-1,2	1,3	-0,5	-1,7	0,7	-1,2	-2,5	0,1	0,347
Triglicéridos (mg/dL)	-4,1	-14,8	6,7	-4,7	-20,9	11,5	-24,4	-39,7	-9,1	0,073
HDL-C (mg/dL)	3,3	1,0	5,6	0,4	-1,6	2,4	2,7	1,1	4,3	0,615
Colesterol total (mg/dL)	8,4	3,0	13,9	2,3	-4,0	8,6	-2,2	-7,9	3,4	<b>0,022</b>
OCi (ng/mL)	3,4	0,3	6,5	3,8	1,8	5,9	3,7	2,1	5,3	0,989
<b>12 MESES</b>										
Cintura (cm)	0,3	-0,8	1,4	-2,7	-3,8	-1,6	-9,0	-10,2	-7,8	<b>0,000</b>
Cadera (cm)	0,0	-1,2	1,2	-2,2	-3,1	-1,3	-5,8	-6,8	-4,8	<b>0,000</b>
TA media(mm Hg)	-0,9	-3,8	1,9	-2,1	-5,0	0,8	-3,8	-6,4	-1,1	0,141
FC (lpm)	-0,1	-2,2	1,9	-2,3	-4,6	0,0	-1,0	-3,8	1,8	0,926
Glucosa (mg/dL)	0,2	-5,2	5,5	-1,1	-3,8	1,6	-6,7	-10,6	-2,8	<b>0,043</b>
HbA1c (%)	1,6	0,8	2,4	1,1	0,4	1,7	0,8	0,1	1,5	0,250
CV-ZS	0,6	0,1	1,1	0,5	0,0	0,9	-1,2	-1,8	-0,7	<b>0,000</b>
Framingham (%)	-1,2	-2,5	0,2	0,2	-1,1	1,5	-1,0	-2,4	0,3	0,432
Triglicéridos (mg/dL)	1,3	-13,1	15,6	-12,2	-24,2	-0,2	-32,1	-47,7	-16,5	<b>0,004</b>
HDL-C (mg/dL)	2,6	0,9	4,2	0,1	-1,5	1,7	3,8	2,3	5,4	<b>0,015</b>
Colesterol total (mg/dL)	0,5	-5,9	6,9	2,8	-4,6	10,2	0,3	-7,1	7,7	0,780
OCi (ng/mL)	1,1	-1,2	3,3	0,2	-0,8	1,2	0,0	-0,9	0,9	0,673

TA: Tensión arterial; FC: Frecuencia cardíaca; HDL-C: Colesterol HDL; OCi: Osteocalcina infracarboxilada; IC: Intervalo de confianza

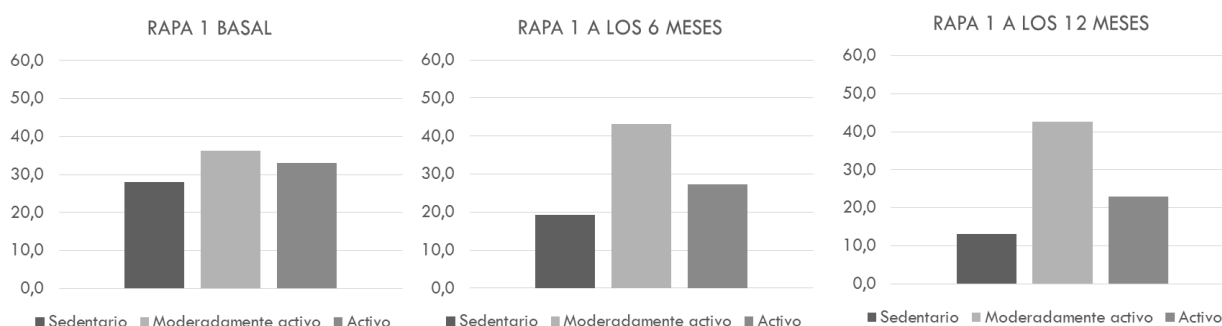
Tabla 7. Variables predictoras de la pérdida de peso a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Variables	Beta	95% IC	p
<b>6 meses</b>			
Sexo	-0,20	-1,35    0,95	0,730
Edad (años)	-0,05	-0,17    0,07	0,375
AF	0,83	-0,15    1,80	<b>0,095</b>
ADM	0,27	0,02    0,52	<b>0,033</b>
<b>12 meses</b>			
Sexo	-1,43	-2,82    -0,03	<b>0,045</b>
Edad (años)	-0,03	-0,18    0,11	0,640
AF	0,01	-1,09    1,10	0,992
ADM	0,59	0,33    0,85	<b>0,000</b>

AF: Nivel de actividad física; ADM: Adherencia a la dieta mediterránea; IC: Intervalo de confianza.

Respecto a la evolución de la actividad física, la proporción de población que declaró no practicar apenas actividades físicas y que fue considerada como sedentaria, disminuyó de un 83% inicial a un 39% a los 12 meses. Esta disminución fue a costa del aumento de proporción de población que pasó a considerarse moderadamente activa a los 6 meses de seguimiento. La población activa disminuyó ligeramente a los 12 meses, de igual modo gracias a aumentar el porcentaje de población moderadamente activa (Figura 14).

Figura 14. Evolución del nivel de actividad física al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento.



En la Tabla 8 se muestran los factores determinantes del SM y DM2 así como el RCV según el nivel de actividad física de la población de estudio al inicio, a los 6 y a los 12 meses de seguimiento según el cuestionario RAPA 1. El nivel de actividad física mostró una

asociación con el RCV medido por CV-ZS a lo largo de todo el seguimiento, observándose una puntuación significativamente menor de CV-ZS, y por tanto, un menor RCV al inicio y a los 6 meses de seguimiento en los sujetos más activos. A los 12 meses esta tendencia se mantuvo aunque las diferencias no fueron significativas (Figura 15). Por otro lado, pudo observarse una asociación entre el nivel de actividad física y el perfil lipídico a nivel basal, ya que la población más activa mostró niveles significativamente mayores de HDL-C y significativamente menores de triglicéridos. Por otro lado, a los 6 meses, la población activa y moderadamente activa logró una pérdida de peso significativamente mayor, ya que mostraron una pérdida media de 3,17 y 2,69 kg respectivamente frente a los 0,52 kg que perdió la población menos activa. De forma paralela, estos participantes consiguieron disminuir en mayor medida su perímetro de cintura y de cadera, manteniéndose esta tendencia a los 12 meses aunque sin significación estadística. Por otro lado, aquellos sujetos con un mayor nivel de actividad física mostraron mejores puntuaciones de ADM durante todo el seguimiento que aquellos más sedentarios.

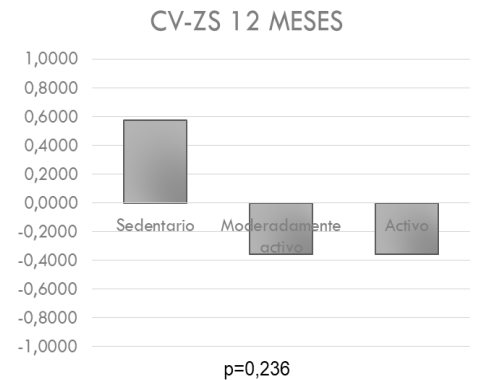
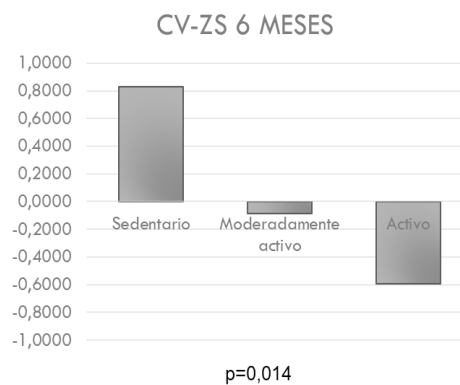
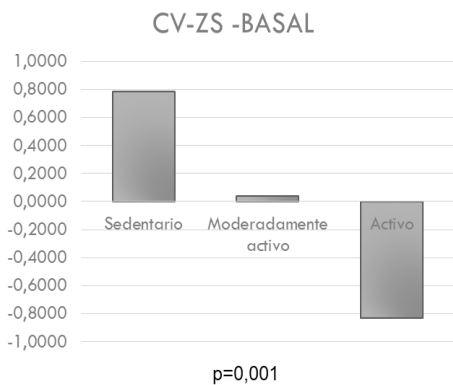


Figura 15-a. RCV medido por CV-ZS según el nivel de actividad física al inicio del estudio

Figura 15-b. RCV medido por CV-ZS según el nivel de actividad física a los 6 meses de seguimiento

Figura 15-c. RCV medido por CV-ZS según el nivel de actividad física a los 12 meses de seguimiento

Tabla 8. Factores determinantes del SM y de la DM2, RCV y valores séricos de OCi según actividad física basal, a los 6 y 12 meses de seguimiento.

BASAL	Sedentario		Moderadamente activo		Activo		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Peso (kg)	88,8	13,7	86,0	12,8	86,1	13,9	0,297
Cintura (cm)	108,9	10,9	108,0	9,9	106,9	10,3	0,446
Cadera (cm)	113,4	10,3	112,8	9,6	111,8	7,9	0,490
TA media (mm Hg)	103,2	10,1	102,6	10,4	102,2	11,1	0,866
Frecuencia cardíaca (lpm)	70,8	9,2	70,7	10,5	70,1	9,5	0,860
Glucosa (mg/dL)	105,3	30,1	100,9	22,8	100,2	19,5	0,321
HbA1c (%)	6,0	0,9	5,9	0,7	6,1	1,2	0,579
CV-ZS	0,8	2,9	0,0	2,8	-0,8	2,3	<b>0,001</b>
Framingham (%)	13,8	6,9	13,6	6,4	11,9	5,8	0,160
REGICOR (%)	6,5	3,3	6,4	3,2	5,6	2,7	0,092
Triglicéridos (mg/dL)	176,0	84,6	179,3	78,5	146,9	54,5	<b>0,003</b>
HDL-C (mg/dL)	47,1	9,4	49,0	10,7	52,3	10,8	<b>0,004</b>
LDL-C (mg/dL)	122,0	36,9	122,3	29,8	125,4	32,6	0,753
Colesterol total (mg/dL)	195,9	40,2	201,9	31,7	204,9	36,2	0,232
OCi (ng/mL)	1,5	0,8	1,4	0,8	1,5	0,8	0,605
ADM	8,0	1,9	8,8	2,0	8,7	1,9	<b>0,012</b>
6 MESES	Sedentario		Moderadamente activo		Activo		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Peso (kg)	84,8	13,1	80,6	12,0	84,7	12,4	0,089
Cintura (cm)	105,4	11,2	100,8	8,6	103,7	9,5	<b>0,026</b>
Cadera (cm)	111,6	9,5	108,2	7,7	109,3	7,7	<b>0,030</b>
TA media (mm Hg)	101,6	10,5	104,4	11,7	102,9	9,9	0,278
Frecuencia cardíaca (lpm)	68,3	9,9	66,9	9,2	68,9	8,9	0,547
Glucosa (mg/dL)	100,5	28,2	96,0	15,4	100,0	21,5	0,534
HbA1c (%)	5,9	0,8	5,9	0,6	5,9	0,7	0,960
CV-ZS	0,5	2,7	-0,6	2,5	-0,6	2,5	<b>0,008</b>
Framingham (%)	12,2	6,6	12,8	7,4	12,2	6,4	0,883
Triglicéridos (mg/dL)	162,3	74,4	148,4	63,6	155,0	68,9	0,487

HDL-C (mg/dL)	50,2	10,4	53,8	15,1	53,2	11,4	0,100
LDL-C (mg/dL)	122,3	33,8	126,1	38,8	122,7	30,5	0,793
Colesterol total (mg/dL)	201,3	37,3	207,7	41,1	203,7	36,0	0,607
OCi (ng/mL)	2,0	0,8	1,8	0,9	1,9	0,7	0,576
ADM	9,6	2,6	10,6	1,8	10,6	2,5	<b>0,008</b>
12 MESES	Sedentario		Moderadamente activo		Activo		<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Peso (kg)	83,6	12,7	81,0	12,8	82,2	11,9	0,432
Cintura (cm)	104,7	11,4	101,5	10,4	102,4	9,6	0,147
Cadera (cm)	111,5	9,6	106,6	6,7	108,8	8,7	<b>0,003</b>
TA media (mm Hg)	100,2	12,0	101,1	11,7	100,0	12,2	0,858
Frecuencia cardíaca (lpm)	69,1	9,4	70,6	12,9	67,3	10,5	0,271
Glucosa (mg/dL)	102,4	27,3	97,8	23,7	99,7	24,3	0,553
HbA1c (%)	6,2	0,9	5,9	0,7	6,0	0,6	0,318
CV-ZS	0,2	2,8	-0,6	2,7	-0,4	2,5	0,225
Framingham (%)	11,6	5,7	12,9	8,2	12,3	5,9	0,563
Triglicéridos (mg/dL)	163,1	88,2	148,1	71,0	161,9	78,4	0,529
HDL-C (mg/dL)	50,3	10,0	52,3	12,0	52,2	11,5	0,463
LDL-C (mg/dL)	126,2	33,8	123,4	33,8	122,2	31,5	0,756
Colesterol total (mg/dL)	201,5	38,9	203,2	38,2	201,4	35,8	0,961
OCi (ng/mL)	1,6	0,7	1,5	0,8	1,5	0,8	0,368
ADM	9,7	2,9	10,4	1,7	11,0	2,0	<b>0,001</b>

TA: Tensión arterial; FC: Frecuencia cardíaca; HDL-C: Colesterol HDL; OCi: Osteocalcina infracarboxilada; ADM: Adherencia a la dieta mediterránea; DE: Desviación estándar.



Respecto a la relación del RCV con el nivel de sedentarismo recogido por el cuestionario basado en el Nurses' Health Study, aquellas personas que declararon estar 7 o más horas diarias sentadas mostraron un mayor RCV medido por el CV-ZS a lo largo del seguimiento, aunque sin diferencias significativas (Figura 16). El sedentarismo se asoció también con mayores cifras de TA media de forma significativa a los 6 meses de seguimiento (101,3 vs 104,5 mm Hg;  $p=0,02$ ).

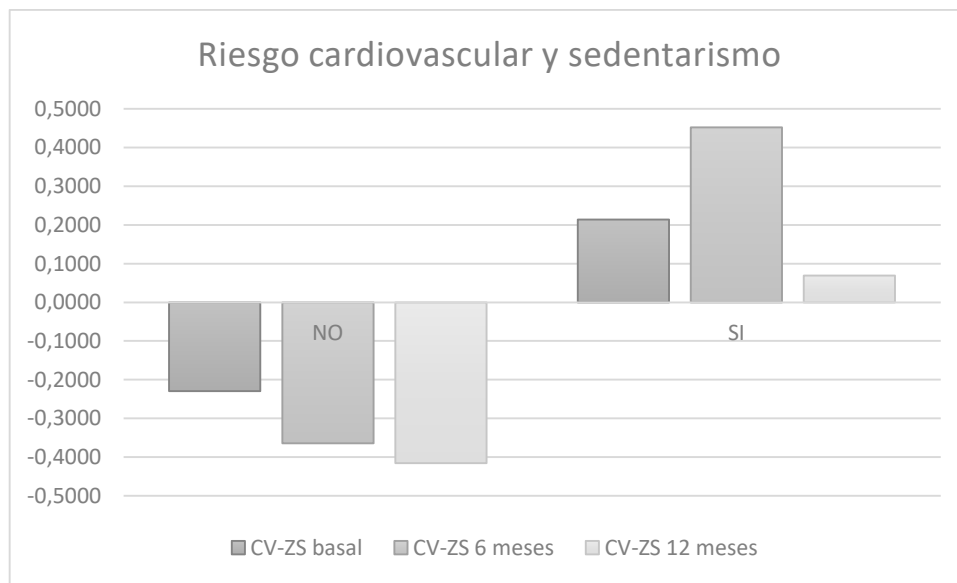


Figura 16. Riesgo cardiovascular CV-ZS según sedentarismo al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento.

---

En la Tabla 9 se muestran los factores determinantes del SM y de la DM2 y el RCV según la adherencia a la dieta mediterránea de la población de estudio al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento. Como puede observarse, aquellas personas con una mayor adherencia al patrón dietético mediterráneo lograron disminuir de forma significativa sus datos antropométricos en mayor medida a lo largo del seguimiento respecto a aquellos con una menor adherencia. A los 6 meses de seguimiento se observó una mayor disminución de peso y de perímetro de cintura y cadera en el grupo situado en el tercer tercil. Aunque de forma no significativa, este grupo también disminuyó sus cifras de TA media, FC, glucemia, LDL-C y el RCV medido por el CV-ZS.

A los 12 meses se observaron tendencias muy similares, mostrando cómo aquellos sujetos con mayor adherencia a la dieta mediterránea disminuyeron de forma significativa sus datos antropométricos, así como la FC. Paralelamente lograron disminuir en mayor medida sus niveles de TA media, glucemia, triglicéridos y el RCV medido por el CV-ZS respecto al grupo de menor adherencia, aunque sin lograr una significación estadística.

Tabla 9. Cambios en los factores determinantes del SM y de la DM2, RCV y valores séricos de OCi según la adherencia a la dieta mediterránea a los 6 y 12 meses de seguimiento.

ADM	T1			T2			T3			p-valor
	Media	95% IC		Media	95% IC		Media	95% IC		
<b>Cambios a los 6 meses</b>										
Peso (kg)	-1,1	0,4	1,7	-2,0	1,3	2,7	-3,3	2,1	4,5	<b>0,002</b>
Cintura (cm)	-1,9	-3,0	-0,7	-2,7	-3,8	-1,5	-4,9	-6,2	-3,5	<b>0,002</b>
Cadera (cm)	-1,5	-3,8	-2,4	-1,2	-2,4	-0,6	-2,8	-2,0	-0,3	<b>0,041</b>
TA media (mm Hg)	0,9	-2,3	-1,2	-0,6	-1,5	3,3	-1,3	-3,0	1,8	0,493
FC (lpm)	-1,7	-1,8	1,1	-1,7	-3,8	0,4	-2,3	-3,5	0,2	0,880
Glucosa (mg/dL)	-2,5	-3,0	-0,7	-2,9	-8,2	3,2	-3,5	-6,9	1,1	0,962
HbA1c (%)	0,9	-5,7	-0,2	1,2	0,4	1,4	0,7	0,6	1,8	0,528
CV-ZS	0,5	0,6	1,3	0,1	-0,1	1,0	-0,3	-0,5	0,7	0,207
Framingham (%)	-0,9	-0,2	0,4	0,0	-2,2	0,5	-0,7	-1,1	1,1	0,599
Triglicéridos (mg/dL)	-1,9	-1,2	0,2	-15,5	-16,4	12,7	-14,9	-29,1	-1,9	0,335
HDL-C (mg/dL)	3,0	-19,2	-2,4	1,3	0,7	5,4	2,4	-0,8	3,3	0,437
LDL-C (mg/dL)	-0,3	1,0	3,3	1,4	-7,1	6,5	-0,5	-4,2	7,1	0,890
Colesterol total (mg/dL)	3,5	-3,3	3,9	0,5	-2,5	9,4	3,8	-5,4	6,4	0,670
Log OCi (ng/mL)	-10,2	-10,1	-4,6	5,4	2,3	8,5	2,7	0,8	4,5	0,189
<b>Cambios a los 12 meses</b>										
Peso (kg)	1,3	0,6	2,1	2,2	1,3	3,1	5,0	3,8	6,2	<b>0,000</b>
Cintura (cm)	-2,8	2,2	3,3	-3,0	-4,1	-1,5	-5,8	-4,4	-1,6	<b>0,006</b>
Cadera (cm)	-1,6	-4,6	-2,9	-2,2	-2,6	-0,7	-4,5	-3,4	-1,0	<b>0,002</b>
TA media (mm Hg)	-0,2	-3,4	-2,0	-2,7	-3,0	2,5	-4,0	-5,3	-0,1	0,176
FC (lpm)	0,5	-3,9	-0,7	0,3	-1,6	2,6	-3,8	-2,4	2,9	<b>0,025</b>
Glucosa (mg/dL)	-2,2	-2,2	0,6	-0,7	-5,9	1,4	-5,1	-4,2	2,8	0,318
HbA1c (%)	1,4	-4,9	-0,2	1,4	0,7	2,1	0,8	-5,9	1,4	0,490
CV-ZS	0,3	0,8	1,7	0,0	-0,2	0,8	-0,5	-0,5	0,5	0,126
Framingham (%)	-0,2	-0,3	0,3	-1,2	-1,7	1,3	-0,1	-2,3	-0,1	0,423
Triglicéridos (mg/dL)	-6,9	-1,3	0,2	-11,8	-18,6	4,7	-22,6	-28,5	4,8	0,311
HDL-C (mg/dL)	2,1	-21,5	-5,2	2,8	0,2	4,0	0,9	1,5	4,1	0,281
LDL-C (mg/dL)	-5,8	-12,8	1,3	4,7	-2,2	11,6	-1,8	-9,6	6,0	0,106

Colesterol total (mg/dL)	-3,1	-4,9	3,4	6,0	-10,4	4,1	-3,0	-0,9	12,9	0,118
Log OCi (ng/mL)	0,4	-1,3	2,0	0,1	-1,3	1,4	0,3	-1,0	1,5	0,962

ADM: Adherencia a la dieta mediterránea. TA: Tensión arterial; FC: Frecuencia cardíaca; HDL-C: Colesterol HDL; OCi: Osteocalcina infracarboxilada. HDL-C: Colesterol HDL; LDL: Colesterol-LDL; IC: Intervalo de confianza.

Cuando el análisis se realizó segmentando por sexo, se observó que los hombres con una mayor puntuación de adherencia a la dieta mediterránea lograron también disminuir en mayor medida sus cifras de TA media a los 12 meses de seguimiento, mostrando una media de 5,96 mm Hg aquellos sujetos situados en el tercer tercil de adherencia frente a aquellos situados en el primer y segundo tercil (1,53 y -3,72 mm Hg respectivamente) (Figura 17)

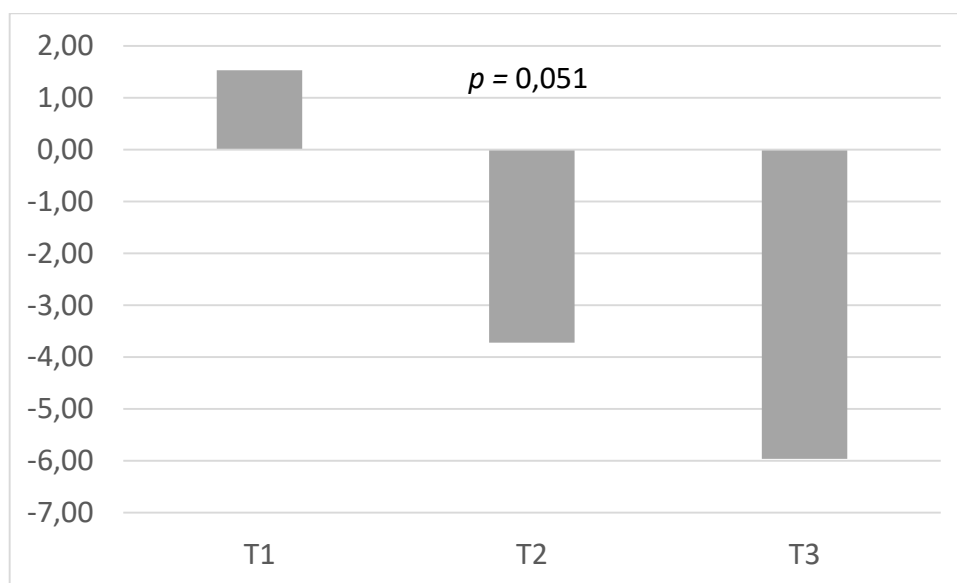


Figura 17. Disminución de las cifras de TA media a los 12 meses de seguimiento en hombres según terciles de adherencia a la dieta mediterránea.

#### 5.4 Evolución de los valores séricos de OCi a los seis y doce meses de seguimiento y su relación con los factores determinantes del SM y la DM2 y con el RCV.

Los niveles séricos de OCi transformados a escala logarítmica mostraron, como puede verse en la Figura 18, un aumento brusco en toda la población a los 6 meses para después descender de nuevo a los 12 meses hasta alcanzar prácticamente los valores basales. Se observaron valores medios basales sin transformación de 6,00 ng/mL que se incrementaron a los 6 meses de seguimiento hasta 9,45 ng/mL descendiendo hasta 6,39 ng/mL a los 12 meses.

Al analizar los valores séricos de OCi según el sexo, las mujeres mostraron niveles significativamente mayores que los hombres a nivel basal y a lo largo de todo el seguimiento (Figura 18).

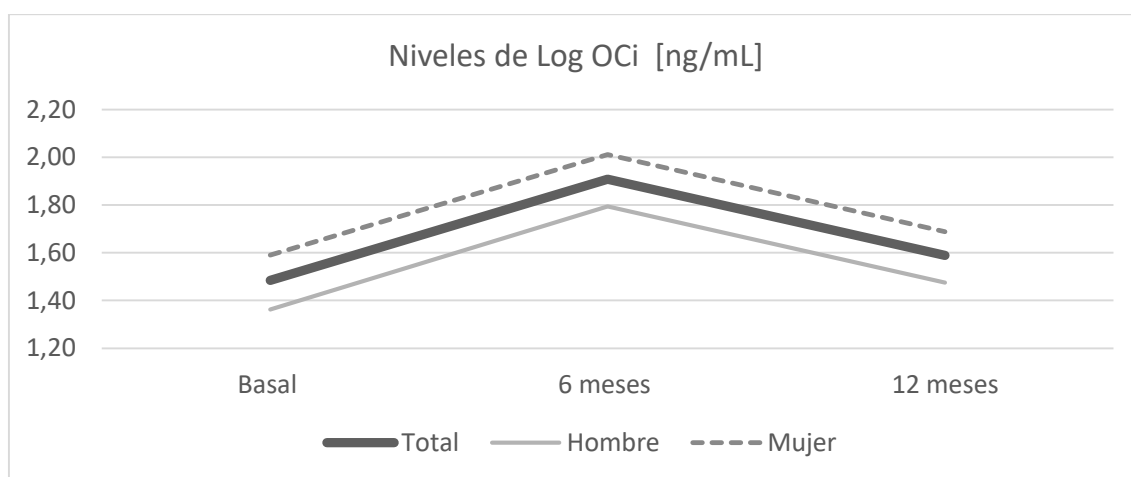


Figura 18. Niveles de Osoteocalcina infracarboxilada al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento en la población total y por sexo.

Sin embargo, no se observaron diferencias por grupos de edad al clasificar a la población en mayores y menores de 65 años, aun cuando se analizaron hombres y mujeres por separado.

---

#### 5.4.1 Variables correlacionadas con los niveles de OCi

Para analizar las variables correlacionadas con los niveles séricos de OCi se realizó un análisis bivariado de correlación de Pearson

En la tabla 10 se muestran las variables correlacionadas con los niveles séricos de OCi. Como se observa, los niveles de OCi correlacionan durante todo el seguimiento de forma positiva con los niveles de HDL-C y de forma negativa con los niveles de HbA1c y de forma basal con el RCV medido según CV-ZS y Framingham además de con el sexo como se ha visto previamente.

*Tabla 12. Variables correlacionadas con los niveles séricos de OCi basales y a los 6 y 12 meses de seguimiento.*

Variables	Log OCi basal		Log OCi 6 meses		Log OCi 12 meses	
	r	p	r	p	r	p
Sexo	0,164	<b>0,010</b>	0,145	<b>0,029</b>	0,147	<b>0,032</b>
HDL-C (mg/dL)	0,244	<b>0,000</b>	0,147	<b>0,036</b>	0,155	<b>0,038</b>
HbA1c (%)	-0,193	<b>0,007</b>	-0,190	<b>0,012</b>	-0,265	<b>0,002</b>
CV-ZS	-0,175	<b>0,007</b>	-0,054	0,457	-0,008	0,919
Framingham (%)	-0,200	<b>0,008</b>	-0,068	0,390	-0,082	0,324

OCi: Osteocalcina infracarboxilada; r: Coeficiente de correlación de Pearson

En la Tabla 11 se muestran los resultados de los niveles de OCi según la prevalencia de DM2. Como puede observarse, aunque estos aumentaron con una tendencia similar en la población con y sin DM2, los niveles de OCi fueron significativamente mayores en la población sin DM2 tanto al inicio como a los 6 y 12 meses de seguimiento. Las diferencias se mantuvieron significativas tras ajustar por sexo y edad.

Tabla 11. Niveles séricos de OCi basales y a los 6 y 12 meses de seguimiento según la presencia de DM2.

	SIN DM2 (n=234)			DM2 (n= 62)			<i>p</i>
	Media	IC (95%)		Media	IC (95%)		
<b>Cruda</b>							
<b>Log OCi (ng/mL)</b>							
Basal	1,61	0,34	0,81	1,04	0,32	0,83	<b>0,000</b>
6 meses	1,99	0,15	0,67	1,58	0,12	0,71	<b>0,007</b>
1 año	1,70	0,33	0,80	1,14	0,33	0,79	<b>0,000</b>
<b>Ajustada</b>							
<b>Log OCi (ng/mL)</b>							
Basal	1,61	1,50	1,72	1,02	0,82	1,23	<b>0,000</b>
6 meses	1,99	1,88	2,10	1,57	1,34	1,80	<b>0,002</b>
1 año	1,70	1,60	1,81	1,14	0,93	1,34	<b>0,000</b>

SM: Síndrome metabólico; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; OCi: Osteocalcina infracarboxilada; IC: Intervalo de confianza. \*Ajustado por sexo y edad

Respecto a los niveles de OCi según el RCV, como ha sido comentado anteriormente, los pacientes con mayor RCV según el P50 del CV-ZS, mostraron significativamente menores niveles que los de menor riesgo a nivel basal, manteniéndose esta tendencia a los 6 y 12 meses de seguimiento, aunque sin diferencias significativas (Figura 19).

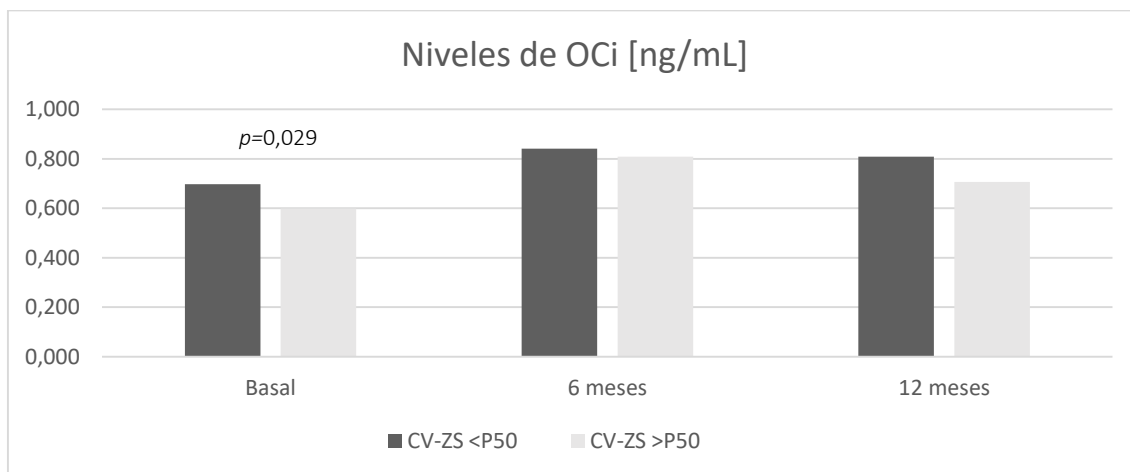


Figura 19. Niveles séricos de Oso-teocalcina infracarboxilada basales, a los 6 y 12 meses de seguimiento según el RCV considerando el P50 de CV-ZS.

Cuando se realizó el mismo análisis segmentando por sexo, se observaron diferencias entre las mujeres, en las que aquellas con un mayor RCV mostraron niveles séricos de OCi significativamente mayores a nivel basal y a los 12 meses de seguimiento con tendencia a la significación (Figura 20).

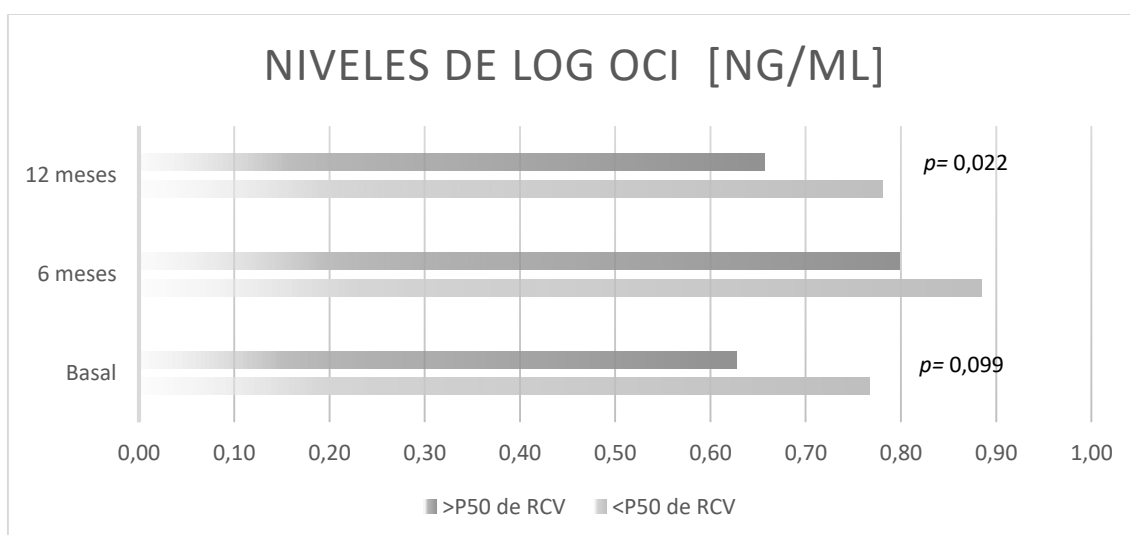


Figura 20. Niveles séricos de Oso-teocalcina infracarboxilada en mujeres al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento según el RCV considerando el P50 de CV-ZS



Respecto a los niveles de OCi según el RCV determinado por el score Framingham, se observaron tendencias similares, aunque de forma no significativa, encontrando niveles inferiores en los sujetos con un RCV superior al P50 a lo largo del seguimiento.

Al analizar la relación entre los hábitos de vida y los niveles de OCi a lo largo del seguimiento, no se observó correlación con el nivel de actividad física, el sedentarismo o la adherencia a la dieta mediterránea (Tabla 12). Cuando se analizó esta relación en población con y sin DM2 prevalente y en hombres y mujeres por separado, se observaron resultados similares.

*Tabla 12. Niveles de OCi (log) basales según nivel de actividad física y ADM a los 6 y 12 meses de seguimiento*

	BASAL			6 MESES			12 MESES		
	Media	DE	<i>p</i>	Media	DE	<i>p</i>	Media	DE	<i>p</i>
<b>AF</b>									
Sedentario	0,6	0,3		0,9	0,4		0,7	0,3	
Moderadamente activo	0,7	0,3	0,296	0,8	0,4		0,6	0,3	0,368
Activo	0,7	0,3		0,8	0,3	0,576	0,7	0,3	
<b>ADM</b>									
T1	0,7	0,3		0,9	0,4		0,8	0,3	
T2	0,6	0,4	0,334	0,8	0,3		0,7	0,3	0,154
T3	0,6	0,3		0,8	0,3	0,354	0,6	0,3	

ADM: Adherencia a la dieta Mediterránea; OCi: Osteocalcina infracarboxilada; T: Tercil; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza.

Las variables que mostraron una correlación positiva con las concentraciones séricas de OCi a lo largo del seguimiento, aparte de la presencia de DM2 y el sexo, fueron la fosfatasa alcalina y los niveles de HDL-C (Figura 21).

Así mismo, los niveles de OCi también se relacionaron significativa e inversamente con los niveles de HbA1c a los 6 y 12 meses de seguimiento (Figura 22).

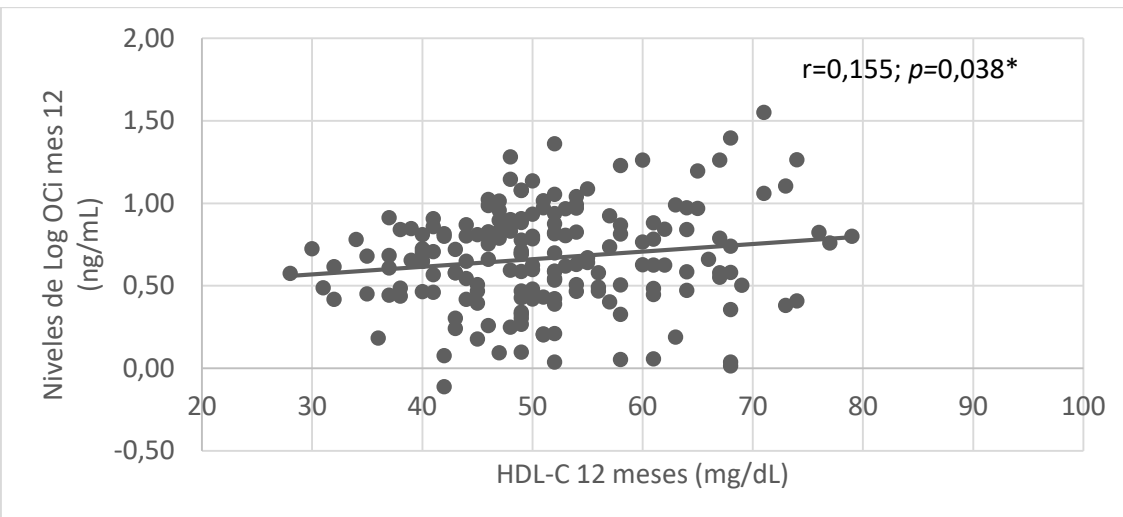
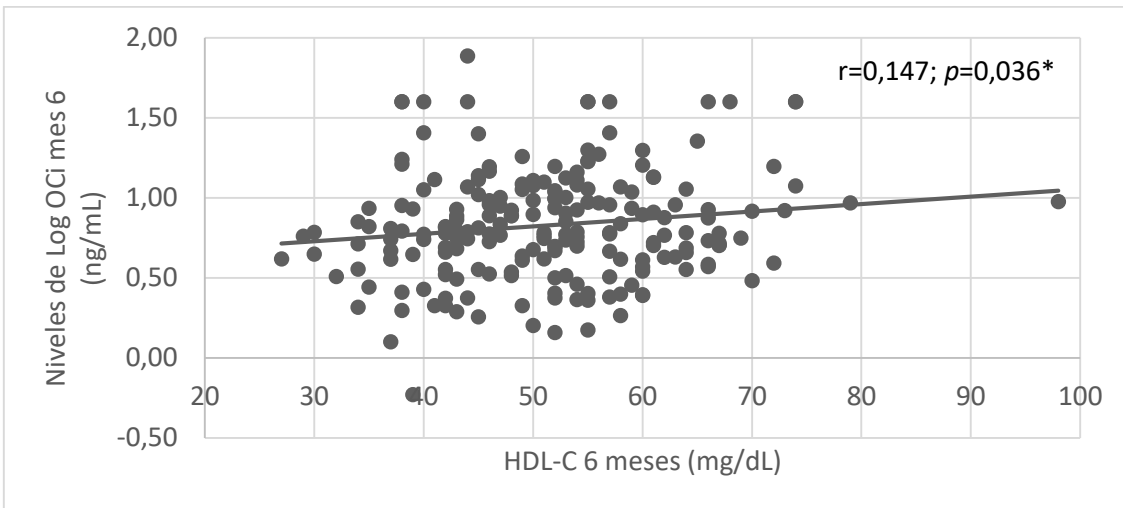
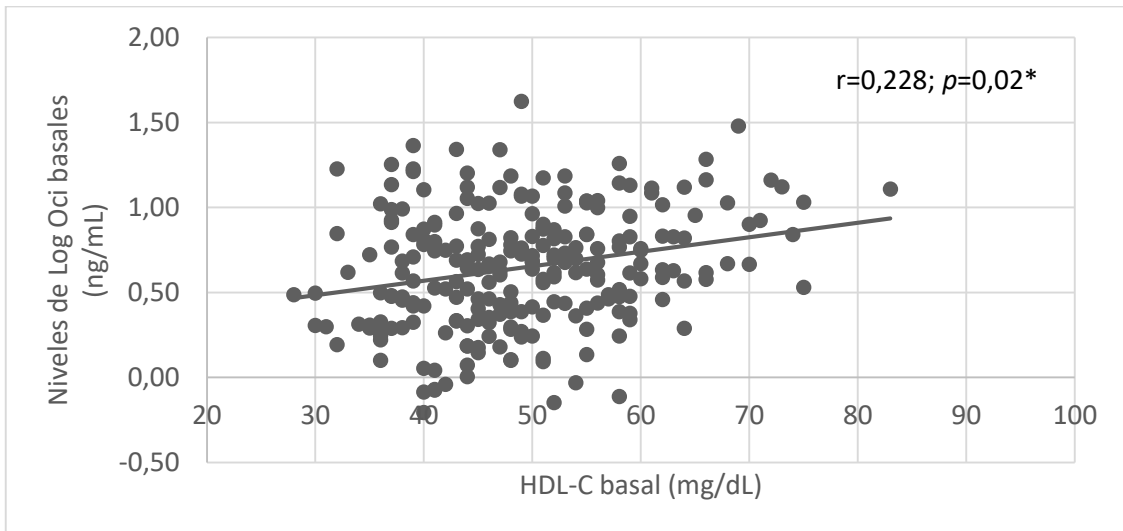


Figura 21. Relación entre los niveles de Oseoteocalcina infracarboxilada al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento y los niveles de HDL-C. \* Test de correlación de Spearman. Nivel de significación: < 0.05.

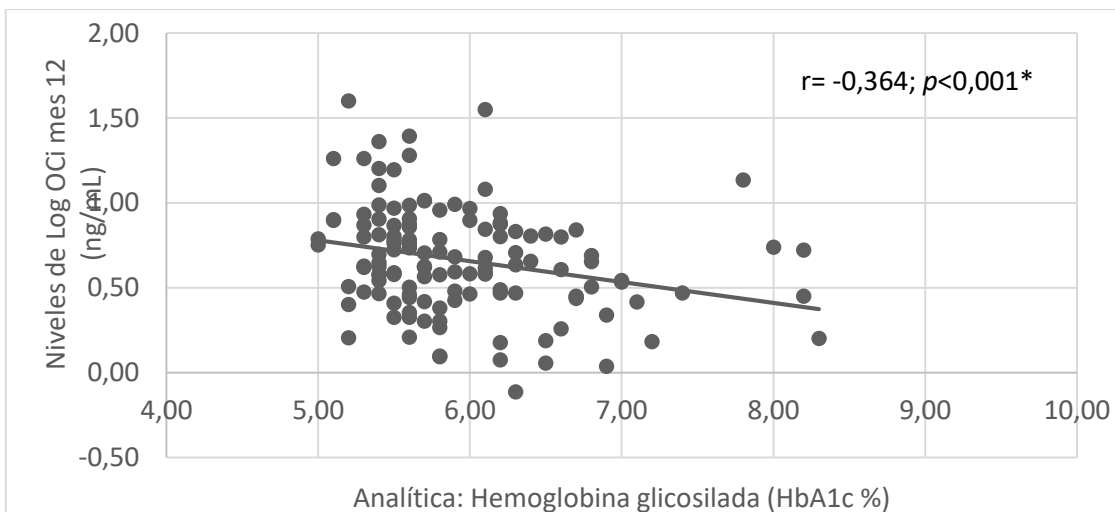
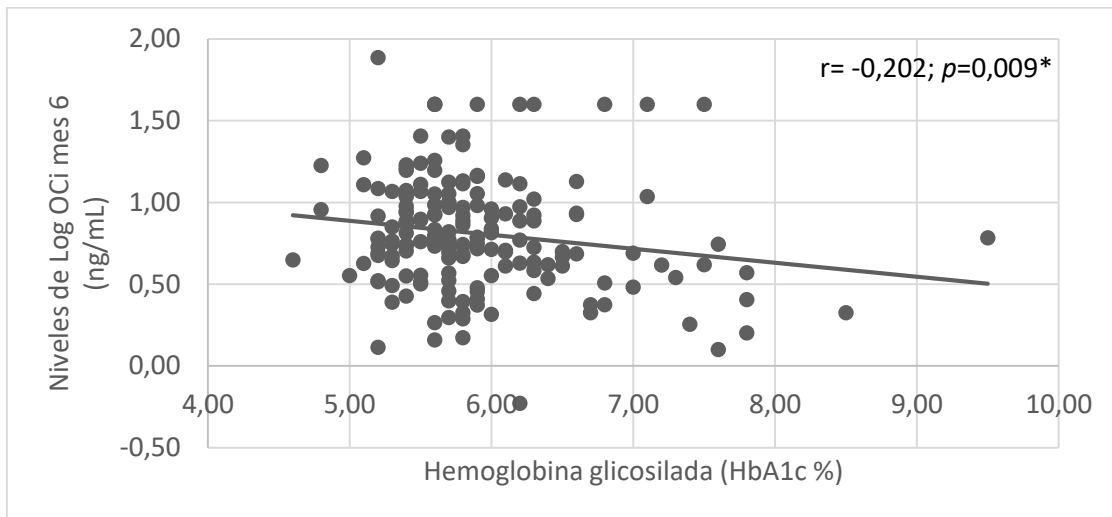
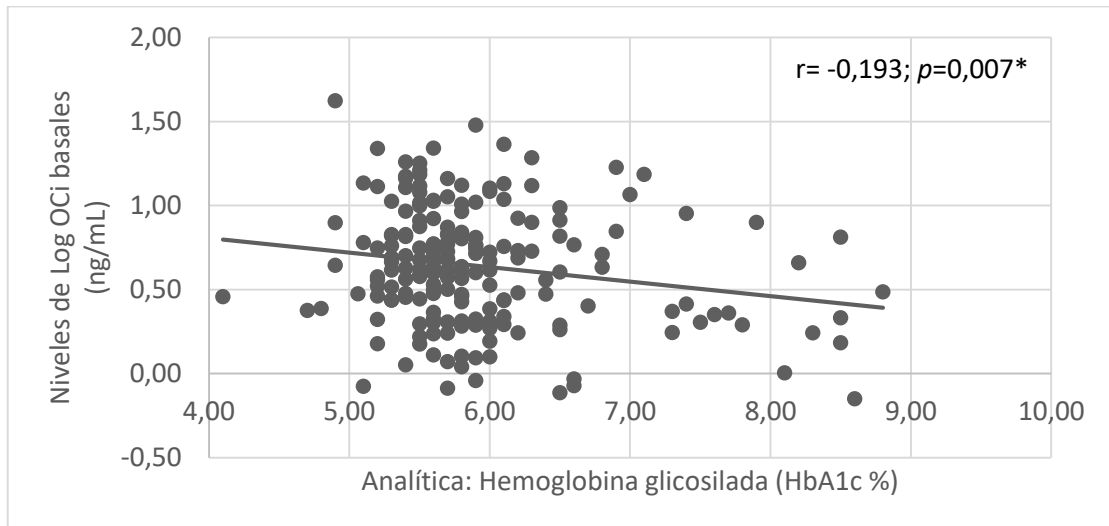


Figura 22. Relación entre los niveles de Oseoteocalcina infracarboxilada al inicio y a los 6 y 12 meses de seguimiento y los niveles de HbA1c \* Test de correlación de Spearman. Nivel de significación: < 0.05.

---

#### 5.4.2 Relación entre los niveles séricos de OCi y el RCV

Con el fin de establecer el punto de corte de los niveles séricos de OCi a partir del cual se pueden determinar diferencias significativas en el perfil metabólico y el RCV de la población de estudio, se estudiaron estos parámetros en función de los percentiles 25 y 50 de los niveles de OCi a nivel basal, (2,53 y 4,58 ng/mL respectivamente), ajustando por sexo. Los resultados de los niveles de parámetros antropométricos, bioquímicos y factores de RCV en función del P25 y 50 de OCi de la población total se muestran en la Tabla 13. Al inicio del estudio se observaron diferencias significativas en los determinantes del SM al clasificar a la población según el percentil 50 de los niveles de OCi. Sin embargo, las mayores diferencias a nivel cardiometabólico se observaron cuando se clasificó a la población según el percentil 25, ya que el perfil lipídico, la glucemia y los niveles de HbA1c mostraron una mayor alteración en los sujetos con niveles de OCi por debajo de 2,53 ng/mL, mostrando estos también, un mayor RCV medido según los scores de CV-ZS, Framingham y REGICOR.

A los 6 meses de seguimiento, se obtuvieron resultados similares, excepto para los niveles de triglicéridos en los que no se observaron diferencias ni en función del P25 ni del P50. Respecto al RCV se observaron diferencias significativas en el score Framingham, según el P50 de los niveles séricos de OCi, pero no según el P25.

A los 12 meses de seguimiento, se observó de nuevo un perfil metabólico menos alterado y un menor RCV en los pacientes con mayores niveles séricos de OCi, encontrando diferencias más notables a partir del punto de corte de 2.53 ng/mL, por encima del cual se observaron mayores niveles de HDL-C, y menores niveles de triglicéridos, HbA1c, glucemia así como un menor RCV determinado por el CV-ZS.

Cuando se realizó este análisis en la población con SM sin DM2 prevalente, se observó una tendencia similar aunque la mejora del perfil cardiometabólico se basó únicamente en el incremento de los niveles de HDL-C (a nivel basal y a los 6 meses de seguimiento) (Tabla 14). El RCV determinado tanto por Framingham como por CV-ZS fue mayor en aquellos pacientes con niveles séricos de OCi por debajo de 2,53 ng/mL en todos los puntos de seguimiento, aunque no de forma significativa.

Tabla 13. Determinantes del SM, DM2 y RCV según los percentiles 25 y 50 de las concentraciones de OCi en población total

Basal	P25 Log OCi					P50 Log OCi				
	< 2,53 ng/mL (n = 57)		≥ 2,53 ng/mL (n = 170)		p	< 4,58 ng/mL (n = 114)		≥ 4,58 ng/mL (n = 113)		p
	media	DE	media	DE		media	DE	media	DE	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,73	3,37	32,41	3,61	0,535	32,58	3,23	32,41	3,85	0,701
Cintura (cm)	109,78	9,80	106,88	10,27	0,260	108,77	10,01	106,44	10,31	0,353
TA media (mm Hg)	103,74	12,16	103,17	11,15	0,819	103,25	11,26	103,38	11,56	0,488
HDL-C (mg/dL)	45,35	7,79	50,76	10,28	<b>0,002</b>	47,31	9,13	51,52	10,39	<b>0,009</b>
Glucosa (mg/dL)	111,63	34,29	99,05	20,86	<b>0,001</b>	106,11	28,16	98,27	21,76	<b>0,013</b>
Triglicéridos (mg/dL)	192,19	98,63	162,47	63,88	<b>0,008</b>	178,17	82,87	161,63	65,51	<b>0,090</b>
HbA1c (%)	6,33	0,99	5,84	1,08	<b>0,006</b>	6,09	0,94	5,86	1,19	0,126
CV-ZS	1,06	3,38	-0,40	2,41	<b>0,000</b>	0,42	2,95	-0,49	2,47	<b>0,011</b>
Framingham (%)	17,56	8,29	13,19	6,75	<b>0,001</b>	15,66	8,01	12,84	6,41	<b>0,015</b>
REGICOR	7,11	4,01	5,95	2,74	<b>0,055</b>	6,67	3,55	5,80	2,61	0,133
<b>6 Meses</b>										
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,73	3,63	31,47	3,79	0,569	31,48	3,55	31,60	3,95	0,889
Cintura (cm)	105,60	9,82	103,58	10,22	0,464	105,22	10,12	102,93	10,06	0,251
TA media (mm Hg)	100,63	9,11	102,76	10,42	0,075	101,53	9,32	102,96	10,90	0,127
HDL-C (mg/dL)	47,18	8,92	53,49	12,16	<b>0,001</b>	50,13	12,80	53,69	10,29	<b>0,058</b>
Glucosa (mg/dL)	106,24	33,98	96,35	19,90	<b>0,009</b>	101,51	29,63	96,17	17,71	0,110
Triglicéridos (mg/dL)	163,58	71,05	158,02	70,82	0,589	162,88	74,50	155,87	66,82	0,442
HbA1c (%)	6,26	0,82	5,80	0,63	<b>0,000</b>	6,00	0,84	5,83	0,54	<b>0,093</b>
CV-ZS	0,56	2,90	-0,30	2,47	<b>0,035</b>	0,19	2,72	-0,37	2,45	0,105
Framingham (%)	13,72	6,70	12,09	6,62	0,386	13,69	7,05	11,22	5,99	<b>0,026</b>
<b>12 Meses</b>										
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,69	3,66	31,13	4,07	0,277	31,36	3,60	31,19	4,30	0,652
Cintura (cm)	106,09	10,77	102,66	10,68	0,143	104,88	10,67	102,24	10,77	0,162
TA media (mm Hg)	99,33	13,29	101,29	11,19	0,131	100,56	12,91	101,05	10,55	0,522
HDL-C (mg/dL)	47,91	8,82	52,38	10,92	<b>0,030</b>	49,94	10,33	52,45	10,70	0,188
Glucosa (mg/dL)	111,50	33,76	95,09	19,43	<b>0,000</b>	102,87	29,48	95,78	18,71	<b>0,042</b>

Triglicéridos (mg/dL)	174,86	84,31	153,04	76,01	<b>0,079</b>	165,90	90,94	151,37	62,70	0,189
HbA1c (%)	6,39	0,93	5,82	0,57	<b>0,000</b>	6,13	0,86	5,82	0,53	<b>0,008</b>
CV-ZS	0,70	2,95	-0,48	2,45	<b>0,007</b>	0,22	2,88	-0,56	2,32	<b>0,044</b>
Framingham (%)	14,09	7,00	11,82	6,46	0,413	13,11	6,96	11,68	6,30	0,338

IMC: Índice de masa corporal; TA: Tensión arterial; HDL-C: Colesterol HDL; OCi: Osteocalcina  
infracarboxilada; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza.

Tabla 14. Determinantes del SM, DM2 y RCV según los percentiles 25 y 50 de las concentraciones de OCi en pacientes con SM sin DM2 prevalente

Basal	P25 Log OCi					P50 Log OCi				
	< 2,53 ng/mL (n = 57)		≥ 2,53 ng/mL (n = 170)		p	< 4,58 ng/mL (n = 114)		≥ 4,58 ng/mL (n = 113)		p
	media	DE	media	DE		media	DE	media	DE	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,60	3,26	32,39	3,55	0,775	32,52	3,24	32,35	3,69	0,762
Cintura (cm)	108,83	9,29	106,75	10,32	0,893	108,11	9,76	106,36	10,43	0,811
TA media (mm Hg)	104,28	10,96	103,31	11,26	0,908	103,61	10,18	103,39	11,96	0,714
HDL-C (mg/dL)	44,69	7,70	50,86	10,10	<b>0,016</b>	47,38	9,21	51,49	10,20	<b>0,037</b>
Glucosa (mg/dL)	94,50	14,73	94,07	13,60	0,919	94,38	14,26	93,96	13,45	0,996
Triglicéridos (mg/dL)	179,92	95,36	160,60	66,26	0,128	170,80	83,46	158,89	62,56	0,235
HbA1c (%)	5,65	0,36	5,70	0,51	0,367	5,61	0,39	5,76	0,54	0,026
CV-ZS	0,05	2,77	-0,64	2,18	0,195	-0,26	2,48	-0,70	2,16	0,293
Framingham (%)	13,46	5,59	11,60	5,36	0,746	12,53	5,63	11,46	5,26	0,603
REGICOR	7,42	4,24	5,99	2,67	0,078	6,83	3,56	5,81	2,53	0,094
<b>6 Meses</b>										
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,30	3,55	31,42	3,72	0,916	31,38	3,53	31,41	3,81	0,990
Cintura (cm)	104,00	7,89	103,32	10,38	0,382	104,65	9,57	102,48	10,16	0,537
TA media (mm Hg)	100,87	10,14	102,44	10,41	0,171	101,39	9,69	102,77	10,87	0,174
HDL-C (mg/dL)	47,49	8,28	53,91	12,43	<b>0,034</b>	50,89	13,84	54,05	10,02	0,262
Glucosa (mg/dL)	92,86	11,81	91,56	12,99	0,953	91,56	12,46	92,05	13,03	0,532
Triglicéridos (mg/dL)	158,74	74,77	157,20	72,22	0,946	161,98	76,88	153,75	68,83	0,474
HbA1c (%)	5,76	0,34	5,64	0,38	0,112	5,62	0,36	5,71	0,39	0,140
CV-ZS	-0,65	2,35	-0,63	2,31	0,945	-0,55	2,35	-0,70	2,29	0,702
Framingham (%)	11,96	5,99	11,42	6,20	0,154	12,41	6,51	10,77	5,74	0,414
<b>12 Meses</b>										
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,19	3,64	31,14	3,96	0,864	31,28	3,59	31,04	4,12	0,632
Cintura (cm)	103,40	9,90	102,38	10,72	0,587	103,43	10,32	101,94	10,73	0,823
TA media (mm Hg)	100,64	15,01	101,11	10,48	0,451	101,43	12,22	100,71	10,83	0,957
HDL-C (mg/dL)	48,49	8,49	53,13	10,97	0,145	50,99	10,66	53,16	10,57	0,468
Glucosa (mg/dL)	94,14	14,49	91,39	14,39	0,532	91,92	14,56	91,97	14,36	0,748

Triglicéridos (mg/dL)	162,83	79,86	152,34	78,08	0,584	160,08	95,49	149,74	60,01	0,457
HbA1c (%)	5,76	0,41	5,65	0,37	0,174	5,70	0,42	5,65	0,34	0,489
CV-ZS	-0,52	2,35	-0,76	2,23	0,738	-0,55	2,49	-0,85	2,04	0,488
Framingham (%)	13,19	7,09	11,43	6,29	0,396	12,44	6,83	11,22	6,13	0,881

IMC: Índice de masa corporal; TA: Tensión arterial; HDL-C: Colesterol HDL; OCi: Osteocalcina  
infracarboxilada; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza.



---

#### 5.4.3 Utilidad del nivel sérico de OCi como predictor del RCV

Con el objeto de determinar el efecto independiente de los niveles séricos de OCi sobre el RCV de la población general expresándose este según el score CV-ZS, se realizó un modelo de análisis de regresión lineal múltiple, ajustando por el efecto de aquellas variables asociadas al RCV tales como son la edad, el sexo, el tabaquismo y el sedentarismo según el cuestionario NHS, la presencia de DM2, así como por el uso de medicamentos habituales en el tratamiento de los pacientes con SM (fármacos hipolipemiantes, antidiabéticos y antihipertensivos). Los resultados en población total mostraron a los niveles séricos de OCi como variable independientemente asociada al RCV ( $B = -0.904$ ,  $[-1.955 / 0,148]$ ,  $p=0,092$ ). Estos resultados fueron aún más consistentes cuando se analizó únicamente la población sin presencia de DM2, ya que esta población tiene un RCV significativamente mayor que los pacientes con SM pero sin DM2 ( $B = -1.317$ ,  $[-2.417 / -0.217]$ ,  $p=0.019$ ). Sin embargo, a los 6 y 12 meses de seguimiento, los niveles de OCi dejaron de asociarse con el RCV, tanto en la población sin DM2 prevalente como en la población general.

#### 5.4.4 Valores séricos de OCi como predictor de DM2 al inicio, a los seis y a los doce meses de seguimiento.

Para analizar la capacidad predictora de los niveles séricos de OCi como estimador del riesgo de DM2 en pacientes con SM, se realizó un modelo de regresión logística que incluyó como variables independientes aquellas que están relacionadas biológicamente con el desarrollo de DM2 como son la edad, el sexo, el sedentarismo, los niveles de HDL-C, LDL-C y triglicéridos, la glucemia y el perímetro de cintura, además de las concentraciones séricas de OCi. A nivel basal los niveles séricos de OCi se mostraron como variable protectora del DM2 en pacientes con SM con independencia del resto de variables relacionadas biológicamente con su desarrollo ( $OR = 0,051$ ;  $[0,011 / 0,226]$ ,  $p < 0.001$ ), así como los niveles de glucemia basal ( $OR = 1.08$ ;  $[1.05 / 1.10]$ ,  $p < 0,001$ ).

Con el fin evaluar la utilidad de los niveles séricos de OCi como marcador de riesgo de DM2, se realizó una curva ROC, desarrollando tres modelos diferentes: un primer modelo que incluyó los principales factores de riesgo de DM2 (edad, sexo, perímetro de la cintura,

---

niveles de glucemia, triglicéridos, HDL-C y LDL-C), mostrando un área bajo la curva (AUC) igual a 0,848 ( $p < 0,001$ ). El segundo modelo incluyó únicamente los niveles de OCi en escala logarítmica mostrando un AUC de 0,727 ( $p < 0,001$ ). Finalmente, en el tercer modelo se combinaron los factores de riesgo del primer y segundo modelo, mostrándose el valor más alto del área bajo la curva (AUC= 0,894;  $p < 0,001$ ) (Figura 23- A).

Del mismo modo, a los 6 meses de seguimiento, las variables que aparecieron como factores asociados al riesgo de DM2 fueron el sexo (OR= 4,38; [1,31 / 14,68],  $p < 0,017$ ), siendo los hombres quienes mostraron un mayor riesgo de desarrollar DM2, concretamente 4,4 veces más que los hombres; los niveles de glucemia (OR= 1,09; [1,06/1,12],  $p < 0,001$ ) y los valores séricos de OCi (OR= 0,98; [0,96/ 0,99],  $p = 0,005$ ), señalando de nuevo a la OCi como predictor del riesgo de DM2 obteniéndose el mayor valor del AUC al incluir la OCi en el modelo (Figura 23-B).

A los 12 meses, los resultados observados fueron similares, sin embargo, el efecto del sexo dejó de ser significativo. La glucemia continuó teniendo un gran peso sobre el riesgo de DM2 (OR=1,08; [1,05/1,11],  $p < 0,001$ ) y los niveles séricos de OCi se mostraron de nuevo como un factor asociado al riesgo de DM2 (OR=0,11; [0,01/ 0,70],  $p = 0,019$ ), resultando el modelo que incorporó los niveles séricos de OCi el que mejor explicó el riesgo de DM2 (Figura 23-C).



- *Edad, sexo, perímetro de cintura, niveles de glucemia, triglicéridos, colesterol HDL y LDL*
- *Niveles séricos de OCi (log)*
- *Edad, sexo, perímetro de cintura, niveles de glucemia, triglicéridos, colesterol HDL y LDL*
- *Línea de referencia*

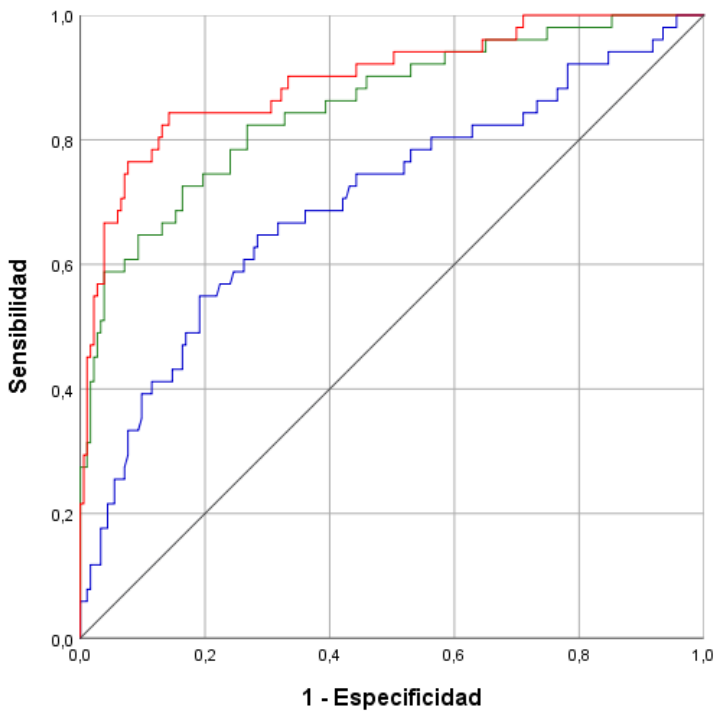


Figura 23-A

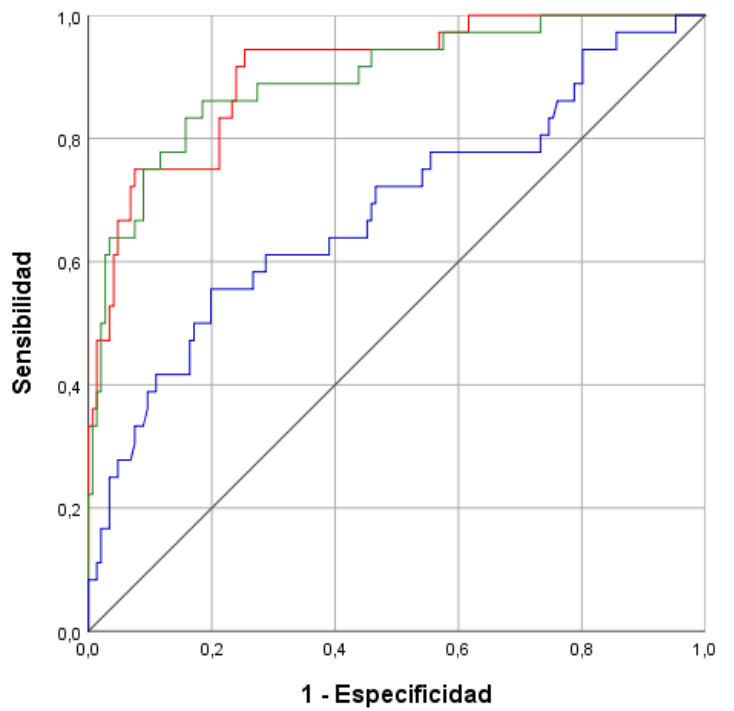


Figura 23-B

Curva ROC para analizar la utilidad de los niveles de OCi como estimador del riesgo de DM2 en pacientes con SM al inicio del seguimiento OCi: Osteocalcina infracarboxilada

---

## 5.5 Evolución de la calidad ósea de un subgrupo de mujeres de la cohorte a los 12 meses de seguimiento y estudio de su relación con los niveles séricos de OCi

Los resultados de la DMO y de la MO determinados mediante DXA y TBS respectivamente, así como la probabilidad de fractura a los 10 años calculada mediante la herramienta FRAX al inicio del estudio y a los 12 meses de seguimiento en un subgrupo de mujeres de la cohorte general, se muestran en la Tabla 15. Los parámetros de DMO determinados mediante DXA disminuyeron a los 12 meses de seguimiento aunque no de forma significativa, observándose valores más bajos de T-Score y Z-Score de la columna lumbar, cadera total y de cuello femoral en comparación con los valores basales, sin embargo se observó un aumento significativo de los valores de TBS, mostrando una mejor calidad ósea trabecular. Respecto a las puntuaciones de FRAX, se observó que el riesgo de fractura del cuello femoral a los 10 años ajustado por los valores de DMO del cuello femoral no mostró cambios significativos a los 12 meses de seguimiento, sin embargo el riesgo de fractura mayor osteoporótica sí disminuyó de forma significativa cuando este se ajustó por la puntuación de TBS. La misma tendencia, de forma casi significativa se pudo observar en la probabilidad de fractura de cuello femoral ajustada por la puntuación de TBS.

Tabla 15. Calidad ósea basal y a los 12 meses de seguimiento de un subgrupo de mujeres.

Calidad ósea	BASAL		12 MESES		<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE	
TS Columna lumbar	-1,12	1,14	-1,20	0,87	1,000
DMO Columna lumbar	0,92	0,13	0,91	0,11	0,965
ZS Columna lumbar	0,65	1,18	0,68	1,09	0,219
TS Cadera total	0,20	1,12	-0,03	1,03	0,261
DMO Cadera total	0,96	0,15	0,97	0,43	0,803
ZS Cadera total	1,43	1,12	1,39	0,92	0,836
TS Cuello femoral	-0,79	1,00	-1,02	0,91	0,599
DMO Cuello femoral	0,93	1,22	0,77	0,21	0,370
ZS Cuello femoral	0,74	0,96	0,65	0,84	0,497
TBS	1,02	0,18	1,14	0,18	<b>&lt; 0,001</b>
FRAX FMO <sup>A</sup>	3,17	1,40	3,41	1,54	0,702
FCF <sup>A</sup>	0,56	0,71	0,63	0,71	0,794
FMO <sup>B</sup>	5,73	1,67	4,64	1,87	<b>0,005</b>
FCF <sup>B</sup>	1,05	0,92	0,76	0,65	0,095

TS: T-Score; DMO: Densidad mineral ósea; ZS: Z-Score; TBS: Trabecular bone score; FMO: Fractura mayor osteoporótica; FCF: Fractura de cuello femoral. A: Probabilidad de fractura a los 10 años ajustada por puntuación de DMO de cuello femoral. B: Probabilidad de fractura a los 10 años ajustada por puntuación de TBS

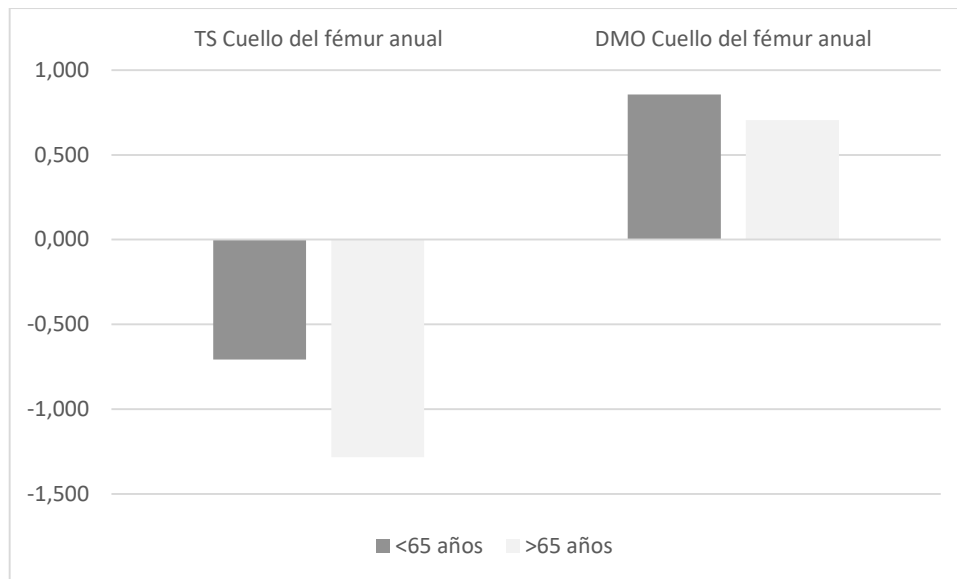


Figura 24. DMO y T-Score según edad a los 12 meses de seguimiento.

En la Tabla 16 se muestran los resultados de la calidad ósea de las pacientes según la prevalencia de DM2. Como se observa, las mujeres con DM2 prevalente mostraron una mayor DMO que el resto de mujeres en términos generales, ya que obtuvieron mayores puntuaciones de T-Score y Z-Score en cuello femoral que las mujeres sin DM2 prevalente, siendo esta diferencia significativa a los 12 meses de seguimiento. Sin embargo, al analizar la MO medida según la puntuación de TBS, pudo comprobarse cómo las mujeres con DM2 mostraron una peor calidad en el hueso trabecular, aunque de forma no significativa. No se observaron diferencias entre las puntuaciones de FRAX al inicio y a los 12 meses de seguimiento según la presencia de DM2.

Tabla 16. Calidad ósea del subgrupo de mujeres basal y a los 12 meses de seguimiento según la presencia de DM2.

BASAL	SM		DM2		<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE	
TS Columna lumbar	-1,26	1,03	-0,76	1,37	0,186
DMO Columna lumbar	0,91	0,11	0,95	0,15	0,326
ZS Columna lumbar	0,57	1,02	0,86	1,54	0,457
TS Cadera	0,04	1,05	0,60	1,23	0,129
DMO Cadera	0,93	0,14	1,01	0,15	0,129
ZS Cadera	1,27	1,03	1,86	1,26	0,105
TS Cuello femoral	-0,96	0,96	-0,36	1,00	<b>0,064</b>
DMO Cuello femoral	0,98	1,44	0,81	0,11	0,674
ZS Cuello femoral	0,57	0,88	1,18	1,03	<b>0,051</b>
TBS	1,03	0,20	0,99	0,06	0,771

12 MESES	SM		DM2		<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE	
TS Columna lumbar	-1,17	0,95	-1,28	0,70	0,764
DMO Columna lumbar	0,91	0,11	0,91	0,11	0,977
ZS Columna lumbar	0,74	1,05	0,53	1,21	0,645
TS Cadera	-0,24	1,06	0,40	0,85	0,104
DMO Cadera	0,87	0,18	1,19	0,68	<b>0,056</b>
ZS Cadera	1,25	0,88	1,70	0,95	0,203
TS Cuello femoral	-1,27	0,69	-0,50	1,11	<b>0,024</b>
DMO Cuello femoral	0,76	0,24	0,79	0,12	0,709
ZS Cuello femoral	0,43	0,68	1,09	0,99	<b>0,039</b>
TBS	1,17	0,17	1,08	0,19	0,180

TS: T-Score; DMO: Densidad mineral ósea; ZS: Z-Score; TBS: Trabecular bone score

---

Al analizar la relación entre los niveles de OCi circulante y la DMO y MO, no se observó correlación ni a nivel basal ni a los 12 meses de seguimiento.

Se exploró también la relación entre el RCV medido según el P50 de los distintos scores y las puntuaciones de DMO y MO, sin observarse diferencias significativas entre grupos a lo largo del seguimiento.

### **5.6 Relación entre la calidad ósea de un subgrupo de mujeres de la cohorte y la pérdida de peso, la calidad de la dieta y la actividad física.**

No se observó relación entre la pérdida de peso y las variables determinantes de la DMO ni con la MO de la población de mujeres analizadas.

Cuando se analizaron los parámetros óseos en función de la calidad de la dieta mediante el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea, se observaron mayores puntuaciones en las variables de DMO determinadas por DXA y de MO determinada por TBS en aquellas mujeres con una adherencia superior a 9 puntos al inicio y a los 12 meses de seguimiento aunque de forma no significativa. Cuando se analizó la adherencia a la dieta mediterránea según terciles, se observó una puntuación T-Score de cadera total significativamente mayor en aquellas mujeres situadas en el tercer tercil de adherencia a la dieta mediterránea a los 12 meses de seguimiento (Figura 26).



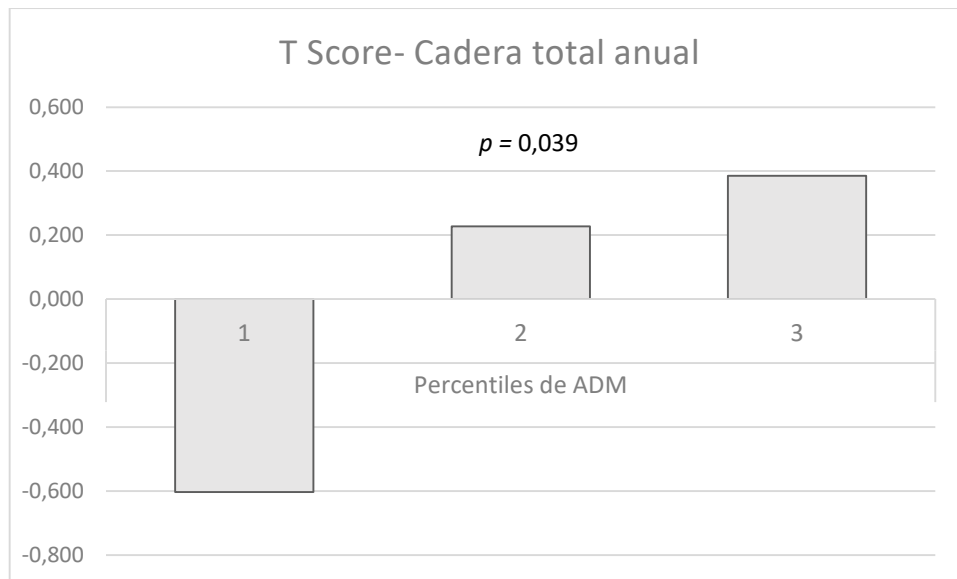


Figura 26. Valores de T-Score de cadera según terciles de ADM a los 12 meses de seguimiento.  
ADM: Adherencia a la dieta mediterránea

Respecto a la probabilidad de fractura osteoporótica a los 10 años, se observó un riesgo significativamente menor en aquellas mujeres que presentaron una mayor puntuación de adherencia a la dieta mediterránea categorizada por terciles a los 12 meses (Figura 27).

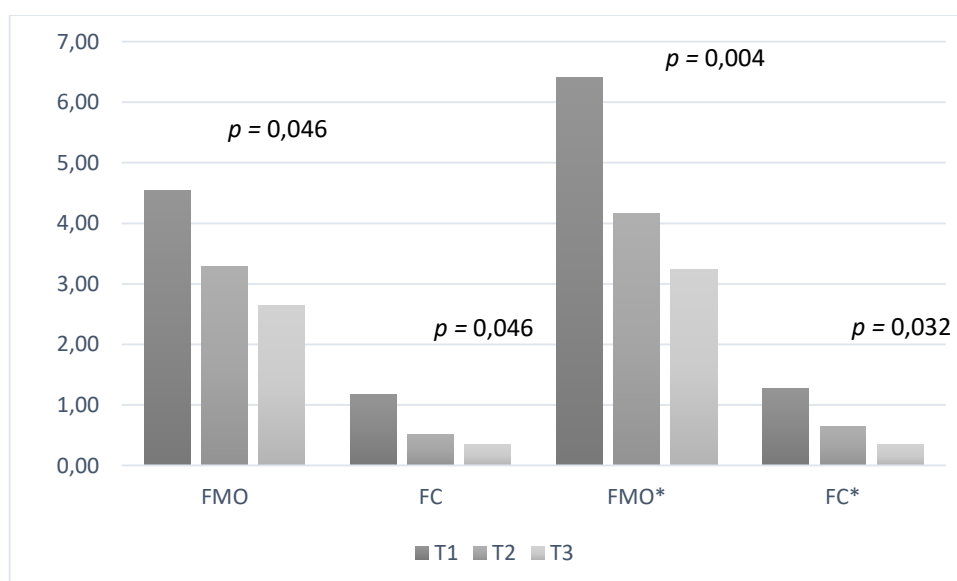


Figura 27. Puntuación de FRAX a los 12 meses de seguimiento según terciles de ADM. FMO: Fractura mayor osteoporótica; FC: Fractura de cadera. \*Probabilidad de fractura a los 10 años ajustada por puntuación de TBS

Respecto al nivel de actividad física, no se observaron diferencias significativas de DMO determinada por DXA entre las mujeres activas, moderadamente activas y sedentarias. Sin embargo, pudo observarse una mayor calidad de la MO en las mujeres más activas, ya que mostraron una puntuación significativamente mayor de TBS que las que presentaban un menor nivel de actividad física (Figura 28). Esta tendencia, no obstante, dejó de observarse a los 12 meses de seguimiento, mostrando mayores puntuaciones aquellas mujeres con una actividad física moderada, aunque sin diferencias significativas entre grupos. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a la puntuación de FRAX.

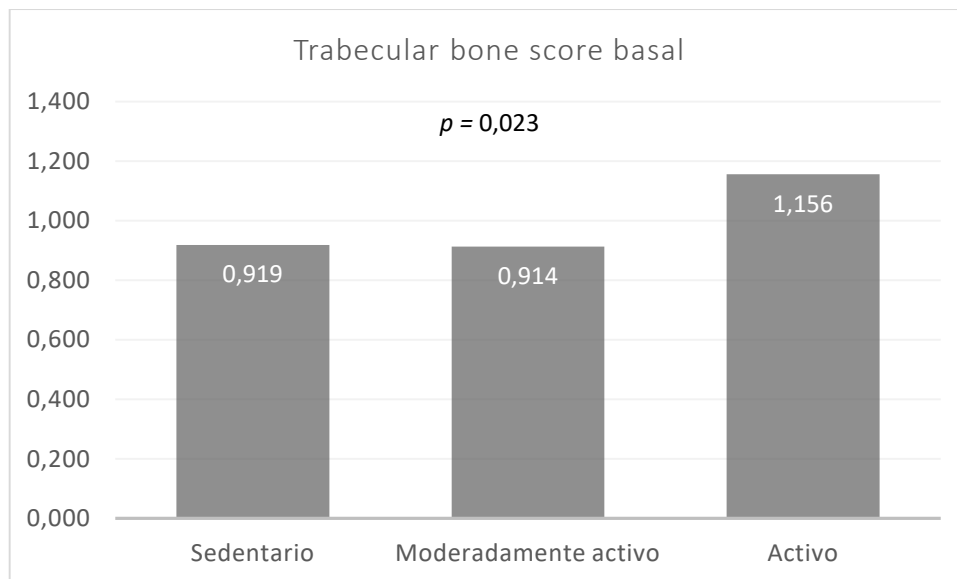


Figura 28. Trabecular bone score según el nivel de actividad física basal según RAPA 1.

---

## DISCUSIÓN

---

## 6 DISCUSIÓN

El SM es considerado como un factor de riesgo para los principales problemas de salud a nivel mundial como son la DM2 y la ECV debido al aumento exponencial de su prevalencia en las últimas décadas así como a las proyecciones que se han descrito para los próximos años. Por otro lado, se ha demostrado cómo la presencia de la OP y las fracturas por fragilidad, es mucho mayor en pacientes con SM que en el resto de la población, ya que ambas entidades comparten factores de riesgo comunes. Por otro lado, existe un creciente interés por estudiar los mecanismos de conexión entre la ECV y la OP a nivel metabólico, existiendo cada vez una mayor evidencia que respalda la existencia de mecanismos moleculares comunes entre ambas patologías.

La ECV y la OP engrosan la lista de patologías consideradas como no transmisibles o crónicas, las cuales continúan constituyendo la epidemia que más mortalidad y carga de enfermedad producen a nivel global, provocando una gran pérdida de la calidad de vida de la población así como unos costes asociados que llegarán a ser difícilmente asumibles en el futuro si continúa la tendencia actual.

La presente tesis doctoral ha permitido explorar la relación existente entre el metabolismo óseo y cardiovascular a través del estudio de la osteocalcina infracarboxilada y su implicación en el SM así como la influencia que puede ejercer la calidad de la dieta y el ejercicio físico sobre estas patologías. El presente estudio se ha realizado en una población con SM que incluye tanto hombres como mujeres con una edad comprendida entre 55 y 75 años y con 3 o más factores determinantes del SM. Además se ha analizado la salud ósea en una muestra de mujeres de la cohorte estudiando su relación con el riesgo cardiovascular, la dieta mediterránea y el nivel de actividad física.

Este proyecto de investigación nos ha permitido:

1. Hacer el seguimiento de una cohorte de 296 hombres y mujeres provenientes del distrito sanitario de Granada-Metropolitano y analizar la evolución de su perfil bioquímico, cambios antropométricos, niveles de osteocalcina

---

infracarboxilada, adherencia a la dieta mediterránea y su nivel de actividad física.

2. Analizar cómo las variables relacionadas con el estilo de vida pueden influir sobre los factores determinantes del SM y sobre el RCV.
3. Explorar el papel de la osteocalcina infracarboxilada en la evolución del RCV y del riesgo de desarrollo de DM2 a través de su función reguladora de la homeostasis glucídica, así como su relación con el estado óseo en pacientes con SM.
4. Determinar el RCV desde un punto de vista cardiometabólico con el fin de caracterizar de un modo más preciso a una población caracterizada por una gran variabilidad.
5. Poner de manifiesto la necesidad de implementar técnicas como el TBS que ayuden a mostrar fielmente el estado de salud ósea en sujetos con un alto riesgo de fractura, unido a un estado cardiometabólico de riesgo, lo cual aumenta la fragilidad ósea.

### **1.1. Principales hallazgos**

Nuestros resultados mostraron una mejora general de los factores determinantes del SM que recayeron sobre la disminución del RCV en la población estudiada a los 6 y 12 meses de seguimiento, siendo esta reducción de riesgo más importante en mujeres y en la población con DM2 prevalente, según el score Framingham. Dicha mejora en la población general se debió principalmente a la pérdida de peso que se observó tras 6 meses y que se mantuvo a los 12 meses de seguimiento, favoreciendo una mejora significativa de los factores determinantes del SM, como son la obesidad central y los niveles de glucemia, triglicéridos y HDL-C. Las variables que mostraron una asociación con la pérdida de peso fueron la calidad de la dieta, medida según la adherencia a la dieta mediterránea, y el nivel de actividad física. Aquellos participantes con un mayor nivel de actividad física mostraron una menor puntuación del RCV medido según el score CV-ZS, así como una mejora en el nivel de HDL-C, triglicéridos y en el perímetro de cintura. Así mismo, aquellos participantes con un mayor nivel de actividad física, obtuvieron mejores puntuaciones de ADM, la cual también mostró una correlación con la mejora del pronóstico del SM, ya que

---

aquellos sujetos con una mayor adherencia mejoraron de forma significativa sus parámetros antropométricos, redujeron la obesidad central y lograron disminuir sus cifras de TA media, FC, glucemia, LDL-C así como el RCV medido según el score CV-ZS. Paralelamente a esta mejora, se observó un aumento de los niveles séricos de OCi en toda la población a los 6 meses para disminuir de nuevo a los 12 meses de seguimiento. Los niveles séricos de esta proteína mostraron una asociación con el sexo, observándose niveles más elevados en las mujeres durante todo el seguimiento, al igual que en la población con SM sin DM2 prevalente en comparación con la población con diagnóstico de DM2, aun cuando se estratificó por sexo y edad. Los valores de OCi también mostraron relación con el RCV, observándose niveles significativamente menores de OCi a nivel basal en la población con mayor RCV determinado según los scores Framingham, REGICOR y CV-ZS. No obstante, a los 6 y 12 meses de seguimiento, estas diferencias dejaron de ser significativas. Por otro lado, no se observaron diferencias en los niveles de OCi según la edad, el nivel de actividad física o de ADM. Las cifras de OCi mostraron una correlación durante todo el seguimiento con los niveles de HDL-C y de HbA1c, ambas variables de gran influencia a nivel cardiometabólico y en el pronóstico de estos pacientes. Los niveles séricos de OCi se presentaron como un buen estimador para caracterizar de forma precisa el RCV en la población con SM analizada, ya que, aquellos pacientes con niveles por debajo del percentil 25 mostraron un perfil cardiometabólico significativamente peor en comparación con aquellos con mayores niveles de OCi. De igual modo, la OCi se mostró como un buen estimador de la DM2, ya que apareció como variable explicativa independientemente de las variables clásicamente asociadas al riesgo de DM2 a lo largo del seguimiento. De esta forma, el modelo que mejor explica la presencia de DM2 y que obtuvo una mayor puntuación de AUC es el que incorpora los niveles de OCi tanto a nivel basal como a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Los resultados de la calidad ósea de la submuestra de mujeres estudiadas mostraron un aumento significativo de la MO determinada mediante TBS a los 12 meses de seguimiento a pesar de observarse una disminución no significativa de los parámetros de la DMO. La misma tendencia se observó en la probabilidad de fractura a los 10 años, con una disminución significativa del riesgo de fractura mayor osteoporótica ajustado por TBS, observándose los mayores beneficios en la salud ósea a nivel trabecular. Los valores más

---

altos de DMO se observaron en las mujeres con DM2 prevalente a nivel basal y al año de seguimiento, sin embargo estas mostraron menores puntuaciones de TBS. No se observó correlación entre la salud ósea y el RCV. Respecto a la calidad de la dieta, aquellas mujeres con mayor ADM, mostraron una mayor puntuación de T-Score de cadera total. Los mismos resultados se observaron en cuanto al riesgo de fractura a los 10 años, ya que las mujeres con menor riesgo de fractura mostraron una mayor adherencia al patrón mediterráneo. Respecto a la actividad física, se observó una mayor calidad de la MO en las mujeres físicamente activas respecto de las más sedentarias, al obtener una puntuación de TBS significativamente mayor a nivel basal y al borde de la significancia a los 12 meses.

## **1.2. Interpretación y comparación de los resultados obtenidos con otros estudios**

Los datos basales de nuestra cohorte reflejaron a una población con una edad media de 65.8 y 62.1 años en mujeres y hombres respectivamente. Dicha diferencia de edad se debió principalmente a los criterios de selección establecidos en el reclutamiento de los participantes. Aunque la franja de edad para el reclutamiento se estableció entre 55 y 75 años de forma general, para las mujeres, la edad para participar en el estudio debía ser superior a 60 años para garantizar el estado postmenopáusico en todas las participantes, con el fin de asegurar el mismo RCV en toda la población de estudio sin diferencias por sexo, gracias a la depleción estrogénica que tiene lugar a partir de esta edad en mujeres (222,223).

La prevalencia de DM2 en esta población fue aproximadamente el 20%, lo cual coincide con datos reportados previamente en población española (224). Coincidiendo con los resultados del mismo trabajo, la prevalencia de HTA de esta población se situó en torno al 90%, observándose mayores cifras de presión sanguínea entre los hombres, lo cual puede explicarse por la mayor proporción de mujeres que tomaban antihipertensivos a nivel basal. De igual modo, concordando con los datos reportados por Rodríguez Bernardino 2010 (224), se encontraron también diferencias por sexo en el perímetro de cintura, siendo este de mayor riesgo en hombres, así como un mayor RCV en estos.

---

El análisis de los determinantes del SM según el P50 del RCV estimado según el score CV-ZS a nivel basal mostró, tal y como era de esperar, un peor perfil cardiometabólico, una mayor prevalencia de DM2 y un mayor porcentaje de sedentarismo en la población con mayor RCV. La estrecha correlación observada entre el CV-ZS con los scores de RCV validados como Framingham y REGICOR, permitieron dar una mayor credibilidad a la correcta discriminación del nuevo score calculado.

Tras 12 meses de seguimiento de la cohorte estudiada, se mostró una mejora de los datos antropométricos en la población general, así como una disminución significativa de las cifras de TA en las mujeres de la muestra. Por otro lado, se observó una disminución del IMC medio de más de 1 kg/m<sup>2</sup>. Dicha pérdida de peso recayó sobre una mejora significativa del perfil cardiometabólico así como en una reducción del RCV a los 10 años medido según el score de Framingham de 3 puntos.

La efectividad de una intervención sobre el estilo de vida en la mejora de los factores determinantes del SM y la disminución del RCV ha sido demostrada de forma previa. Se ha comprobado cómo una mayor adherencia a dietas más saludables está asociada con una reversión del SM y una mejora de su pronóstico gracias a la mejora de los diferentes componentes que lo integran (225,226). Tal y como muestran los resultados de García-Molina et al. 2019, una intervención basada en la modificación de los estilos de vida basada en un abordaje conductual con el fin de mejorar la calidad de la dieta y aumentar la actividad física se relaciona con una mejora de la homeostasis glucídica, comparado con el tratamiento estándar de la DM2. Este efecto además es de mayor impacto cuando dicha intervención abarca actividades grupales e individuales, cuando existe una educación complementaria en el manejo de la enfermedad así como consejos para mantener una vida físicamente activa (227).

Gracias a estudios experimentales tan importantes como el ensayo de campo PREDIMED y actualmente el que se encuentra en curso, PREDIMED-PLUS, se ha demostrado que la dieta mediterránea es más eficaz que otras dietas basadas en un aporte bajo en grasas para lograr una pérdida de peso y una reducción del RCV en sujetos con SM (165,228). Aunque en el presente estudio no se ha implementado ninguna intervención dietética sobre la población de estudio, se informó a todos los participantes sobre los beneficios



---

de la dieta mediterránea en el tratamiento del SM y se ofrecieron todos los recursos necesarios para la implementación de la misma, determinándose durante todo el seguimiento la ADM, mostrando una asociación positiva con la pérdida de peso y con la disminución de la obesidad central observada en los participantes de nuestro estudio.

Gracias a esta pérdida de peso, se observó una mejora de la homeostasis glucídica mediante la reducción de los niveles de glucemia y de HbA1c. Del mismo modo, la población de estudio logró una mejora del perfil lipídico, gracias a la disminución de los niveles de triglicéridos y al aumento de las cifras de HDL-C de forma significativa. Esta mejora del perfil metabólico a través de la pérdida de peso podría explicarse gracias a la mejora de la calidad de la dieta que tiene lugar en la población de estudio, siendo el aumento del consumo de alimentos como los frutos secos, cereales en su versión integral o pescado los que se relacionan con la mejora de los resultados en salud en mayor medida. Por un lado, el gran aporte de fibra proveniente de los dos primeros alimentos, confiere un alto poder saciante a la dieta, lo cual desplazaría el consumo de otros alimentos menos saludables como son los cereales refinados, las carnes rojas, los productos procesados y los azúcares simples, que, además de la alta densidad calórica que los caracteriza, tienen un aporte de micronutrientes muy pobre. Así mismo el aumento del consumo de pescado, conlleva una disminución del consumo de carne, sobre todo de carnes rojas, las cuales aportan un mayor aporte de grasas saturadas (229).

La literatura científica disponible que respalda el efecto protector de la dieta mediterránea en la prevención de las ECV es cada vez mayor y de mayor robustez. Los ya mencionados estudios experimentales PREDIMED y PREDIMED PLUS (230,231) o importantes estudios observacionales como son las cohortes SUN, EPIC o ATTICA, son pruebas de ello (232–234).

Los beneficios de la dieta mediterránea no han dejado de ser estudiados desde los años 60, momento en el que el epidemiólogo Ancel Keys compartió con el mundo por primera vez sus hallazgos acerca del papel preventivo que la dieta mediterránea puede ejercer sobre la incidencia de la ECV. Este patrón se caracteriza por una ligera moderación en la ingesta de alimentos así como por un consumo elevado de alimentos de verduras y frutas frescas, leguminosas, frutos secos, pescado y el uso del AOVE como principal grasa para

---

aderezar las comidas (166). Este patrón deja fuera otros alimentos con un perfil nutricional menos saludable como son los ácidos grasos saturados, los cereales no integrales así como las carnes rojas y los productos procesados, los cuales guardan una gran relación con el desarrollo de multitud de ENT (235). Por otro lado, la dieta mediterránea ha demostrado también ejercer un efecto beneficioso sobre los determinantes del SM, gracias a la mejora de la homeostasis glucídica, la HTA, los niveles de triglicéridos, LDL-C y sobre la disminución del peso corporal (236). La adherencia a este patrón dietético además, puede asegurar una ingesta adecuada de nutrientes, retrasando la aparición de diversas patologías asociadas con la malnutrición, como son las enfermedades neurodegenerativas, relacionadas con un consumo deficitario de polifenoles en la dieta y de vitaminas con un efecto antioxidante, como son la A, C y E (237).

Así mismo, tal y como han mostrado los resultados de Cano-Ibáñez et al., 2019 (190), el mantenimiento de esta adherencia en el tiempo, disminuye la densidad nutricional de la dieta, lo cual se encuentra íntimamente ligado a la prevalencia de sobrepeso y obesidad.

De forma paralela a la intervención dietética en la prevención y el tratamiento del SM, una intervención sobre el ejercicio físico basada en el aumento la intensidad y la frecuencia del entrenamiento a largo plazo, ha demostrado ser crucial para el mantenimiento de la pérdida de peso (238).

Nuestros datos a nivel basal muestran cómo aquellos pacientes con un mayor nivel actividad física muestran un perfil lipídico más saludable que aquellos más sedentarios. Estos resultados concuerdan con los datos reportados en un metanálisis en el que se incluyeron 160 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con un total de 7487 participantes sin enfermedades crónicas severas, en el cuál se evaluó la eficacia de una intervención basada en un entrenamiento protocolizado sobre la salud cardiorespiratoria y el perfil cardiometabólico, mostrando, al igual que en nuestros resultados, una disminución significativa de los niveles de triglicéridos y un aumento significativo de los de HDL-C (239).

---

El nivel de actividad física se asoció de forma significativa con la pérdida de peso, independientemente del sexo, la edad y la calidad de la dieta, hasta los 6 meses de seguimiento y por lo tanto, con una mejora del resto de parámetros antropométricos y del perfil cardiometabólico. Aunque la población de estudio no aumentó de forma significativa su nivel de actividad física, el sedentarismo disminuyó de forma paralela al aumento de la práctica de actividad física moderada, observándose que aquellos sujetos con un mayor nivel de actividad física obtuvieron menores puntuaciones de RCV de forma significativa al inicio y a los 6 meses de seguimiento respecto a los más sedentarios. De igual modo, estos mismos sujetos mostraron una menor obesidad central, uno de los factores más importantes en el pronóstico de SM. Sin embargo, esta asociación no se mantuvo a los 12 meses de seguimiento. Una posible explicación es, por una parte, la inexistencia de una intervención estructurada dirigida al aumento de la intensidad y la frecuencia del ejercicio físico y, por otra, el cambio ocupacional que muchos de los participantes experimentan durante el seguimiento, ya que pasan a ser pensionistas, lo cual incide en el nivel de actividad física observada a los 12 meses de seguimiento, observándose una disminución del porcentaje de población clasificada como físicamente activa.

La mejora de los componentes que integran el SM y la disminución del RCV gracias a la práctica de actividad física moderada se han demostrado previamente. En el trabajo de Earnest et al., 2013 se observó que aquellos sujetos que realizaban ejercicios cardiorrespiratorios de intensidad moderada que implicaba un mayor gasto energético mostraron una mejora significativa de los factores determinantes del SM así como una disminución del RCV medido mediante un score muy similar al score CV-ZS utilizado en el presente estudio (240). En otro estudio en el que se incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, se demostró que el entrenamiento basado en la práctica de ejercicio físico aeróbico mejora notablemente los factores componentes el SM, ya que los sujetos de estudio mostraron una disminución media del perímetro de cintura de 3,4 cm, mejoraron su perfil lipídico al aumentar los niveles de HDL-C en un 4% y disminuyeron los niveles de triglicéridos en un 14% (241). Nuestros resultados mostraron también una asociación entre el nivel de actividad física y la puntuación de ADM, observándose una puntuación media de 1 punto más en la ADM en aquellos participantes moderadamente

---

activos y activos en comparación con los clasificados como sedentarios. La estrecha relación existente entre la calidad de la dieta con el nivel de actividad física ha sido reportado en numerosos estudios experimentales en población con SM, en los que a través de una intervención a nivel conductual, se logró una mejora la calidad de la dieta, vinculada al aumento de ejercicio físico (242–244).

Uno de los principales problemas en la implementación de intervenciones dirigidas a aumentar el nivel de actividad física desde atención primaria en esta población, se debe a la existencia de determinadas barreras extrínsecas o intrínsecas que impiden la puesta en marcha y dificultan el mantenimiento del entrenamiento físico. Algunos ejemplos de estas barreras son la desinformación acerca del ejercicio físico a realizar, la falta de accesibilidad que tienen algunos grupos de población, malas experiencias previas en la práctica de ejercicio físico, la ineficacia del tratamiento farmacológico, especialmente en la población con DM2, el miedo, el dolor, la fatiga, la depresión, la falta de motivación o la falta de tiempo, coincidiendo muchas de ellas con la población entrevistada. Otro factor determinante es el aislamiento, sobre todo en población de edad más avanzada. Por otro lado, la elevada carga asistencial en atención primaria, unida a la inexistencia de personal cualificado para implementar una intervención reglada sobre esta población, hacen que el abordaje del ejercicio físico de estos pacientes en la práctica clínica, sea casi inexistente.

Paralelamente a los cambios antropométricos y a la mejora de los determinantes del SM observados a los 6 meses de seguimiento, la población estudiada mostró un aumento significativo de los valores medios de OCi, que sin embargo disminuyeron a los 12 meses. Nuestros resultados reflejaron una asociación entre los niveles séricos de OCi y el sexo, resultando estos más elevados en las mujeres que en los hombres de la cohorte. Estos resultados son consistentes con los reportados previamente (245). A pesar de que estas diferencias según el sexo aún no han sido exploradas profundamente, una posible explicación es el aumento en la resorción ósea y la pérdida de hueso que tiene lugar durante la menopausia, lo cual aumentaría los niveles séricos de OCi. Una hipótesis alternativa sostendría que el aumento de los niveles de OCi podría estar actuando como un mecanismo compensatorio para restaurar la homeostasis ósea en las mujeres

---

posmenopáusicas. Respecto a la edad, en contraste con resultados previos en los que se muestra una asociación positiva entre los niveles de esta proteína y la edad (246,247) nuestros resultados no confirmaron tal asociación, aun cuando se estratificó por sexo. No obstante, otros estudios realizados en pacientes obesos con DM2 prevalente mostraron resultados similares a los nuestros, proponiendo una independencia de los niveles séricos de OC total respecto a la edad (248). En nuestro estudio, estos resultados podrían deberse a unos criterios de selección muy restrictivos en cuanto a la edad, ya que, únicamente se incluyeron hombres entre 55 y 75 años y mujeres ente 60 y 75, por lo tanto, se trata de una población muy específica que deja fuera a sujetos de edad más avanzada con una mayor fragilidad, que de incluirse, podrían confirmar esta asociación.

Los niveles de OCi correlacionaron durante todo el seguimiento con el sexo, atendiendo a la asociación explicada previamente, de forma positiva con los niveles de HDL-C, y de forma negativa con los niveles de HbA1c (%), mostrando una relación con la homeostasis glucídica. Cuando se analizaron estos en función de la prevalencia de DM2 se observaron diferencias significativas durante todo el seguimiento, observándose niveles medios inferiores en la población diagnosticada con DM2 aun cuando se ajustó por la edad y el sexo. La implicación de los niveles totales de OC total y OCi en el metabolismo energético y su estrecha asociación con la homeostasis glucídica y con el perfil lipídico ha sido estudiado previamente (133). Varios estudios han descrito con anterioridad la asociación inversa existente entre los niveles séricos de OC total y la presencia de DM2 (134,151,249), la resistencia a la insulina (250,251) y la obesidad central (252). La mayoría de los estudios que han comparado además los niveles de OC total en población con DM2 con los de sujetos sanos, han descrito resultados similares a los reportados en este trabajo (154,253–255). No obstante, en otro estudio llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas con y sin SM, no se reportaron diferencias en los niveles séricos de OC total (134). Respecto a la relación entre los niveles circulantes de OCi y el RCV en pacientes con SM, la literatura científica disponible es muy limitada. Nuestros hallazgos muestran unos valores de OCi significativamente más bajos en pacientes con SM con un RCV más elevado determinado mediante CV-ZS. Nuestros resultados además están respaldados por la elevada correlación observada entre nuestro CV-ZS con las

---

puntuaciones de RCV determinadas por otros scores previamente validados como Framingham y REGICOR. Nuestros resultados muestran niveles más bajos de OC<sub>i</sub> así como un perfil bioquímico y unos datos antropométricos más desfavorables en aquellos pacientes por encima del percentil 50 del RCV según el score CV-ZS.

De este modo, la actividad física y el aumento de la ADM darían lugar a una disminución de peso, con la consiguiente disminución de la obesidad central y a una mejora de la glucemia en los pacientes. Por otro lado, el aumento de HDL-C que tiene lugar gracias al aumento de adherencia al patrón mediterráneo, daría lugar al aumento de los niveles de OC<sub>i</sub>, lo cual podría repercutir positivamente sobre la homeostasis glucídica y por consiguiente, sobre el RCV de estos pacientes.

El diagnóstico de SM implica un aumento indiscutible del RCV (256), sin embargo, existe una gran variabilidad entre estos pacientes, según el número de factores de riesgo que el paciente reúna, de las cifras de los diferentes parámetros así como del manejo farmacológico de la enfermedad, independientemente de otras variables como la predisposición genética o los factores modificables. Todo ello implica que en una misma población con SM podamos encontrar pacientes metabólicamente "más saludables" que aquellos con unos valores analíticos más alterados y unas medidas antropométricas más desfavorables que presentarían un pronóstico significativamente peor a nivel cardiovascular. Estos hechos implican que la clasificación precisa del RCV en pacientes con SM sea una ardua tarea en la práctica clínica, a pesar de las numerosas herramientas que han sido diseñadas para su estimación. Así, los scores disponibles en la actualidad como Framingham o REGICOR presentan ciertas limitaciones a tener en cuenta a la hora de implementarse en consulta. Algunas de estas limitaciones son la no inclusión de parámetros de riesgo tan importantes como el perímetro de cintura; la variabilidad de los parámetros incluidos entre los diferentes algoritmos, la pérdida de casos debido a la falta de opciones de clasificación, o la subjetividad de los pacientes, entre otros. De este modo, el uso de estas herramientas ha quedado limitado en numerosas ocasiones a estudios epidemiológicos. Resultaría pues muy interesante, desde el punto de vista práctico, disponer de una herramienta basada en los criterios diagnósticos para el SM que reflejara el RCV "real" a nivel metabólico independientemente del riesgo adquirido

---

debido a los factores ambientales, como son el estilo de vida y el tratamiento farmacológico del sujeto. En este sentido, el score CV-ZS utilizado en el presente estudio, fue calculado con el fin de homogeneizar y estratificar el RCV en esta población considerando los factores determinantes del SM aceptados por la NCEP (10).

Nuestros resultados son consistentes con estudios previos, en los que se ha mostrado una asociación entre los parámetros ateroscleróticos y bajos niveles de OC total e infracarboxilada en pacientes con DM2 prevalente (257,258) e infarto de miocardio en pacientes de mediana edad (259), así como una menor tasa de mortalidad en aquellos sujetos con niveles séricos de OC total más elevados (260). Del mismo modo, algunos estudios han mostrado una asociación entre niveles disminuidos de OC total e infracarboxilada con los parámetros individuales de RCV. Dicha asociación es directa con los niveles de HDL-C y con la TA sistólica e inversa con el IMC, el perímetro de cintura, la glucemia basal y los niveles de HbA1c, colesterol total y triglicéridos y (261–263).

Otro trabajo además mostró una asociación inversa de los niveles séricos de OC total con una mayor severidad de aterosclerosis coronaria, encontrando los menores niveles entre hombres diagnosticados de SM con prevalencia de calcificación aórtica coronaria (264). Sin embargo, a pesar de que algunos estudios han relacionado los niveles séricos de OCi con los diferentes componentes del SM de forma aislada (154,157–159), hasta la fecha, no hay estudios disponibles que evalúen el papel de la OCi como estimador del RCV general en pacientes con SM.

Los resultados derivados de esta tesis señalan los niveles séricos de OCi como buenos estimadores del RCV expresado según la puntuación de CV-ZS, aun tras ajustar por variables relacionadas con el estilo de vida y el tratamiento farmacológico en pacientes con SM. En consistencia con nuestros resultados, algunos estudios han demostrado que una mayor proporción de OCi / OC total a nivel sérico se asocia de forma independiente con una menor incidencia de infarto de miocardio en hombres mayores (265). En contraste, otro estudio, mostró una relación directa entre niveles séricos de OCi incrementados y la prevalencia de calcificación de la arteria coronaria en población coreana (266), aunque los resultados de otro estudio en población similar con un tamaño

---

muestral de 1691 hombres y 1913 mujeres, mostraron una relación inversa entre valores disminuidos de OC total y calcificación arterial (266).

Esta discrepancia podría deberse al hecho de que se incluyeron también pacientes con DM2 sin ajustar por prevalencia de DM2, por valores de glucemia, ni por el uso de tratamientos con antidiabéticos, antihipertensivos o hipolipemiantes. La asociación entre los niveles de OCi y el RCV se debe, en parte, a su asociación con los factores de RCV, como los niveles de HDL-C, triglicéridos, colesterol total, glucemia y HbA1c. Se observó que en los pacientes con SM sin DM2 prevalente, los niveles de HDL-C fueron la principal variable asociada con los niveles séricos de OCi durante todo el seguimiento. Dicha asociación ha sido previamente reportada en otros estudios (248,261,267). Uno de estos trabajos sugiere además que los niveles elevados de HDL-C podrían aumentar la producción de OC (151). En concordancia con estos resultados, los niveles más altos de OCi encontrados en pacientes con SM con una puntuación de CV-ZS más baja, podrían estar relacionados con los niveles más altos de HDL-C observados en estos sujetos.

Tras observar la asociación inversa e independiente entre los niveles séricos de OCi y el RCV determinado por la puntuación de CV-ZS, establecimos un punto de corte de los niveles circulantes de OCi a partir del cual se observarían diferencias en el perfil cardiometabólico en la población de estudio. Así, determinamos como punto de corte 2.53 ng / mL, observando un perfil metabólico más alterado en los pacientes con SM con valores de OCi en suero por debajo de este nivel en comparación con aquellos con niveles por encima de este punto de corte, manteniéndose esta tendencia a los 6 y 12 meses de seguimiento. Paralelamente, aquellos pacientes por debajo de este punto de corte mostraron un RCV significativamente mayor según las puntuaciones de CV-ZS, Framingham y REGICOR.

Por otro lado, al analizar los parámetros del SM según el percentil 25 y 50 de los niveles séricos de OCi, se observó un perfil más alterado en aquellos sujetos que presentaban menores niveles. En pacientes con SM sin diagnóstico de DM2, los niveles de HDL-C se mostraron como la variable de mayor peso en relación con el RCV según los valores de OCi, mientras que en la población general, incluyendo a la población con diagnóstico de



---

DM2, se observaron también diferencias en los niveles de triglicéridos y la homeostasis glucídica. El efecto predictor de los niveles séricos de OCi sobre el RCV determinado por los tres scores observado a nivel basal, perdió la significancia a los 6 y 12 meses de seguimiento. Ello puede deberse al aumento de los niveles de OCi observado a los 6 meses de seguimiento, quedando aproximadamente un 10% de la población por debajo de 2,53 ng/dL de OCi, lo cual muestra una disminución significativa de la proporción de población de mayor riesgo desde el punto de vista cardiometabólico. A los 12 meses de seguimiento, aunque los niveles de OCi no se incluyen dentro del modelo como variable predictora de RCV, el valor de  $p$  queda cerca de la significación estadística, ya que los niveles séricos de OCi disminuyen de nuevo, aumentando por tanto la proporción de sujetos por debajo de los niveles de OCi considerados de riesgo y equiparándose el tamaño muestral por encima y por debajo del punto de corte de OCi, lo que confiere una mayor potencia estadística.

Nuestros resultados sugieren que la medición de los niveles séricos de OCi en la práctica clínica podría resultar útil para la estimación del RCV en pacientes con SM. Algunos trabajos que respaldan nuestros resultados, proponen que los niveles de OCi podrían desempeñar un papel determinante en la evaluación del RCV en pacientes con DM2 debido a las múltiples asociaciones encontradas entre los niveles séricos de esta proteína y factores de RCV individuales (267). No obstante, este es el primer estudio que determina una puntuación unificada del RCV que incluye los principales determinantes del SM para estratificar a aquellos pacientes con SM de mayor RCV a nivel metabólico, con el objeto de establecer medidas preventivas y terapéuticas antes de que ocurran daños irreversibles.

Los resultados presentados muestran además que los pacientes con menores niveles séricos de OCi tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 asociado con su perfil metabólico. Como ya se ha visto, la asociación entre los niveles de OCi y la homeostasis glucídica es consistente existiendo una gran evidencia científica acerca del papel de la OC como regulador del metabolismo energético (268,269) a través de su acción directa sobre los adipocitos y las células  $\beta$  relacionándose el incremento de sus niveles circulantes con una mejora en la sensibilidad insulínica (270).

---

Como se ha mencionado anteriormente, dentro de una población de pacientes con SM, existen sujetos con un mayor riesgo de desarrollar DM2 dependiendo de su perfil metabólico. En el análisis de las variables implicadas en la predicción del desarrollo de DM2 en nuestra población de estudio, los niveles de OCi sérica se mostraron como variable asociada al desarrollo de DM2 independientemente del resto de variables relacionadas biológicamente con esta. A nivel basal se observó que el riesgo de DM2 en pacientes con SM con niveles séricos de OCi por debajo de 2.53 ng / mL fue hasta 6 veces mayor que en aquellos con niveles séricos de OCi por encima de esta concentración. Estos resultados se confirmaron a los 6 y 12 meses de seguimiento. Como consecuencia, la curva ROC determinada en los 3 puntos de seguimiento reveló que la inclusión de los niveles séricos de OCi en el modelo además de las variables de riesgo para el desarrollo de DM2, aumentaba la precisión en la estimación del riesgo de DM2 en nuestra población de pacientes con SM.

Coincidiendo con nuestros resultados, Villafan-Bernal et al. utilizó la proporción de niveles de OCi/ OC para predecir la probabilidad de DM2 en una cohorte de pacientes con DM2 y sujetos sanos. Los pacientes con un índice OCi / OC por debajo de 0,31 mostraron una probabilidad 12,6 veces mayor de desarrollar DM2 que los pacientes con un mayor índice (271). Estos hallazgos fortalecen nuestros resultados, ya que apuntan a la OCi como un potencial biomarcador para estimar el RCV y DM2 en pacientes con SM. Así mismo, basándonos en las evidencias antes mencionadas, la determinación de los niveles séricos de OCi podría convertirse en una intervención desde el punto de vista terapéutico para la prevención de eventos cardiovasculares, tal y como se ha descrito en estudios recientes realizados en modelos animales. Estos estudios reportan la expresión de OCi en arterias y arteriolas calcificadas de conejo y humano, mostrando la efectividad del tratamiento in vitro de la aterosclerosis con OCi al atenuar la disfunción endotelial tras una dieta aterogénica. Por otro lado, también se reporta su efectividad en la mejora de la insuficiencia microvascular y la disfunción miocárdica en la cardiomiopatía diabética, ya que el aumento de los niveles séricos de OCi se asociaron con el aumento de la densidad capilar, neovascularización y una disminución de la fibrosis miocárdica

---

asociada en modelos animales con aterosclerosis y en segmentos arteriales de pacientes sometidos a bypass coronario (272,273).

A pesar de la evidencia que sustenta la relación entre la calidad de la dieta, especialmente la ADM y la actividad física con la salud ósea (274), nuestros resultados no mostraron asociación entre los niveles séricos de OCi y las variables que describían el estilo de vida de la cohorte. No obstante, los resultados de calidad ósea obtenidos en la submuestra de mujeres estudiadas de la cohorte mostraron mejora del compartimento trabecular a los 12 meses de seguimiento, observándose un incremento significativo de la puntuación TBS. Así mismo, se observó que el riesgo de fractura del cuello femoral a los 10 años ajustado por los valores de DMO del cuello femoral no mostró cambios significativos a los 12 meses de seguimiento, sin embargo el riesgo de fractura mayor osteoporótica disminuyó de forma significativa al ajustarse por la puntuación de TBS. La misma tendencia, de forma casi significativa se pudo observar en la probabilidad de fractura de cadera ajustada por la puntuación de TBS.

Dichos resultados ponen de manifiesto la importancia de la determinación de la MO a través del TBS para la correcta estimación del riesgo de fractura en pacientes con SM. En concordancia con nuestros resultados, estudios recientes han mostrado que la probabilidad de fractura determinada por la herramienta FRAX ajustada por TBS mejora la predicción del riesgo de fractura en comparación con la puntuación de FRAX convencional. La puntuación de TBS categoriza mejor el riesgo de fractura y por lo tanto facilita la toma de decisiones para el tratamiento farmacológico de la OP, particularmente en aquellos pacientes situados susceptibles de recibir tratamiento (275).

Cuando se estratificaron los resultados de calidad ósea de esta población según la presencia de DM2, se observaron mayores puntuaciones de DMO de cadera en las mujeres con DM2 prevalente. Sin embargo la puntuación de TBS en estas fue inferior, tanto a nivel basal como a los 12 meses de seguimiento en comparación con el grupo de mujeres sin diagnóstico de DM2. Son varios los estudios que han respaldado estos mismos resultados, describiendo la conocida “paradoja diabética”, caracterizada por una elevada prevalencia de fracturas por fragilidad en esta población a pesar de mostrar unos

---

valores de DMO normales o incluso incrementados con respecto a población control (276–278). Este hecho, hace de nuevo énfasis sobre el interés de implementar la herramienta TBS en la estimación del riesgo de fractura para la correcta clasificación y la consiguiente estrategia de prevención en esta población.

La DMO también mostró relación con la calidad de la dieta, ya que las mujeres con una mayor adherencia al patrón de dieta mediterráneo obtuvieron una puntuación de T Score de cadera significativamente mayor a los 12 meses de seguimiento. La relación existente entre la salud ósea y la ADM ha sido previamente demostrada en diversas poblaciones (279). Otro trabajo desarrollado en el seno del proyecto PREDIMED mostró cómo la ADM enriquecida con AOVE logró una disminución significativa del riesgo de fractura así como un notable aumento de los biomarcadores de formación ósea así como un descenso en los marcadores de resorción ósea (280). Estos datos son concordantes con los de la cohorte “the womens health initiative”, en la que se determinó la salud ósea según la adherencia a 4 patrones dietéticos en 93.676 mujeres postmenopáusicas, Tras 15.9 años de seguimiento, se observó que aquellas mujeres con una mayor adherencia al patrón mediterráneo mostraron un menor riesgo de fractura de cadera frente al resto de las mujeres estudiadas (281). Resultados similares se hallaron en otro estudio de seguimiento llevado a cabo en ocho países europeos, en el que se demostró el efecto protector de la dieta mediterráneo en la prevención de fractura osteoporótica, observándose que un alto consumo de frutas y verduras se asociaba a un riesgo significativamente menor de fractura de cadera y un alto consumo de carne y una ingesta excesiva en alcohol implicaba un riesgo significativamente mayor. En otro estudio experimental realizado a nivel europeo en mujeres diagnosticadas de OP se evaluó la eficacia de la ADM suplementada con vitamina D frente a un grupo control. Los resultados mostraron un aumento de la DMO del cuello femoral en el grupo de intervención y un descenso en el grupo control, lo cual sugiere que la ADM aumenta la masa ósea y disminuye el riesgo de fractura (282). El efecto protector de este patrón dietético frente a la fractura por fragilidad es debido en gran parte, a los componentes que lo integran, los cuales favorecen la regeneración ósea. Por un lado, una de sus principales características es el elevado consumo de ácidos grasos monoinsaturados y el bajo

---

consumo de poliinsaturados y saturados, estos últimos relacionados con la pérdida ósea y con el riesgo fracturas osteoporóticas, ya que se ha mostrado que aumentan la supervivencia de los osteoclastos y reducen la absorción de calcio a nivel intestinal (26). Sin embargo, un mayor consumo de grasas monoinsaturadas ha demostrado tener un efecto beneficioso sobre la formación ósea (283). Así lo informan los resultados de un estudio llevado a cabo en Grecia, en el que se comprobó que la ingesta de grasas monoinsaturadas mostró una asociación positiva con el aumento de DMO y con una menor incidencia de fracturas (284).

La dieta mediterránea destaca además por su riqueza en alimentos con componentes bioactivos y con capacidad antioxidante (285). Son varios los estudios que le han otorgado al AOVE los efectos beneficiosos sobre la salud ósea debido a su alto contenido en compuestos fenólicos. Estos compuestos son ampliamente conocidos por su alta capacidad antioxidante, al actuar frente al estrés oxidativo captando los radicales libres e impidiendo de este modo el daño óseo. Dichas sustancias se encuentran principalmente en el AOVE y en las olivas, siendo la oleuropeína el principal componente fenólico de estos alimentos (286).

La actividad física mostró también una asociación con la salud ósea, observándose mayores valores de TBS en aquellas mujeres clasificadas como físicamente activas a nivel basal. La teoría que sustenta la hipótesis de que el ejercicio físico promueve una mejora de la salud ósea es la mecanostática, propuesta por Frost en 1987 (287). Este modelo señala como principal mecanismo patogénico por el que se regula el crecimiento y la pérdida ósea a los estímulos mecánicos que deforman localmente el hueso tales como la fuerza, presión y torsión. Por ello, el aumento de la fuerza muscular ejercida sobre el hueso, gracias a ejercicios de carga o por el aumento de masa muscular, influye positivamente a la masa, el tamaño y la resistencia de este. Aunque más tarde se comprobó que estos factores mecánicos no son los únicos que influyen sobre la salud ósea, existe una amplia bibliografía que demuestra el papel protector del entrenamiento físico frente a la pérdida ósea y la OP. En un reciente metanálisis en el que se incluyeron 24 ensayos clínicos se evaluó la eficacia de una intervención que combinaba diferentes tipos de ejercicios de resistencia en mujeres postmenopáusicas. Los resultados

---

demonstraron que este tipo de entrenamiento combinado con ejercicios de impacto o de carga es efectivo para mejorar la salud ósea de estas mujeres (288). Nuestros resultados son además concordantes con los reportados en la cohorte NHANES, la cual mostró que un entrenamiento físico aeróbico diario de 20 o más minutos podía mejorar la salud ósea de una población adulta tanto a nivel cortical como trabecular, aumentando la puntuación de TBS respectivamente en tan solo un año (289).

No obstante, nuestros datos muestran una disminución de la DMO en las mujeres estudiadas. De una parte, podría deberse a la existencia de una correlación positiva, aunque no significativa entre algunos parámetros de la DMO y el RCV a los 12 meses de seguimiento. Nuestra hipótesis es que esta relación se deba a la relación existente entre la calcificación ósea y vascular que suele confluir en este tipo de pacientes, coincidiendo con recientes publicaciones, en las que se ha evidenciado un mayor riesgo de fractura en sujetos con aterosclerosis a pesar de obtener unos valores de DMO óptimos, señalando a estos como un estimador del RCV, especialmente en población no obesa. (290,291). Dicha asociación además, es consistente con otros estudios realizados en población general, en pacientes con diagnóstico de OP y de enfermedad renal crónica (292–294). Por otro lado, la pérdida de peso se asocia con una menor carga mecánica, por lo que es comprensible no observar un incremento medio de la DMO determinada por DXA en estas mujeres. Por lo tanto, según nuestros resultados, los mayores beneficios de los cambios conductuales que conducen a la pérdida de peso son observados al estudiar el componente trabecular.

Entre nuestros hallazgos, también se determinó la existencia de una correlación positiva entre la DMO y el RCV y una correlación negativa entre la puntuación de TBS y el RCV a nivel basal y a los 12 meses de seguimiento. Nuestra hipótesis es que esta relación se deba dada de la relación existente entre la calcificación ósea y vascular, coincidiendo con recientes publicaciones, en las que se ha evidenciado un mayor riesgo de fractura en sujetos con aterosclerosis a pesar de obtener unos valores de DMO óptimos, señalando a estos como un estimador del RCV, especialmente en población no obesa. (290,291). Dicha asociación además, es consistente con otros estudios realizados en población general, en pacientes con diagnóstico de OP y de enfermedad renal crónica (292–294).

---

En definitiva, tras el seguimiento de una cohorte de pacientes diagnosticados de SM y seguidos durante 12 meses, nuestros resultados confirmaron que la pérdida de peso es efectiva para la mejora de la salud cardiometabólica en pacientes con SM, gracias a la mejora del perfil lipídico y la homeostasis glucídica. De este modo, estos pacientes consiguieron disminuir de forma significativa su RCV estimado según los diferentes scores. Dicha pérdida de peso se debió por un lado al aumento de la calidad de la dieta medida según la ADM y por otro al aumento del nivel de actividad física de los participantes. De este modo, aquellos participantes físicamente activos mostraron un menor RCV y mejoraron significativamente los niveles de HDL-C, triglicéridos y redujeron la obesidad central. De igual modo, aquellos con una mayor ADM, obtuvieron mejores medidas antropométricas durante todo el seguimiento.

Por otro lado, los niveles de OCi mostraron un incremento significativo, especialmente a los 6 meses de seguimiento, para disminuir a los 12 meses de nuevo. Este aumento puede tener su explicación en el aumento de los niveles de HDL-C que tiene lugar en la población gracias a la mejora de su patrón dietético. De este modo nuestros resultados muestran un aumento de la ADM a los 6 meses paralelo al aumento de los niveles de HDL-C y de OCi, los cuales disminuyen ligeramente a los 12 meses al disminuir también la ADM.

Nuestra hipótesis sugiere que el aumento de los niveles de HDL-C induciría el incremento de los niveles séricos de OCi, que, unido a la pérdida de peso a través de la ADM y a la práctica de ejercicio físico, incidiría en la mejora del perfil cardiometabólico y, por lo tanto en la disminución del RCV en los sujetos con SM a través de la regulación de los niveles de glucosa y de la sensibilidad a la insulina.

Se comprobó además que en población con SM, al analizar los factores determinantes del RCV según los percentiles de los niveles séricos de OCi, aquellos pacientes con unos niveles por debajo de 2.53 ng/mL mostraron un perfil más desfavorable que aquellos con mayores niveles, ya que tanto las variables relacionadas con la homeostasis glucídica como con el perfil lipídico aparecieron más alteradas.

---

Los niveles de esta proteína ósea se mostraron como un buen estimador del RCV, especialmente en los pacientes sin diagnóstico de DM2. La presencia de DM2 y por lo tanto la alteración del perfil glucídico representan las variables de mayor peso en la determinación del RCV, por encima de los niveles de OCi. Por lo tanto, la determinación de este biomarcador óseo y cardiovascular resulta interesante en la estimación de RCV especialmente en población con SM que aún no haya desarrollado DM2.

Por último, los valores séricos de OCi se postulan como un buen estimador para clasificar el riesgo de desarrollar DM2 en pacientes con SM, ya que unos menores niveles circulantes de esta proteína, se asocian con el riesgo de desarrollar DM2.

Los resultados de la salud ósea del subgrupo de mujeres estudiadas mostraron una considerable mejora de la calidad ósea, especialmente en cuanto al aumento de la MO. Las pacientes con DM2 obtuvieron una mayor puntuación de DMO a pesar de mostrar una puntuación de TBS significativamente menor que las mujeres sin DM2. La dieta mediterránea y el ejercicio físico mostraron una asociación positiva con los determinantes de la salud ósea.

### **1.3. Limitaciones y fortalezas**

Los resultados de esta tesis deben ser interpretados teniendo en cuenta ciertas limitaciones cuyo abordaje es esencial en el diseño de futuras investigaciones.

Por un lado, se trata de un estudio observacional, por lo que existe una posible confusión residual en los resultados obtenidos debida principalmente al posible sesgo de clasificación que introducen los datos auto reportados por los sujetos del estudio. La ADM, el nivel de actividad física y el sedentarismo, fueron variables recogidas a través de diversos cuestionarios durante el seguimiento. Los sujetos, gracias a recibir esta atención especial por participar en un estudio de investigación, podrían estar variando su conducta habitual, a pesar de tratarse de un estudio exento de cualquier tipo de intervención conductual, lo cual produciría un sesgo de atención o el conocido como “efecto Hawthorne”, por lo que no se clasificarían de forma precisa las conductas dietéticas y de



---

actividad física de los participantes. Por otra parte, el hecho de ser entrevistados desde el inicio del estudio por los mismos profesionales utilizando siempre los mismos cuestionarios durante todo el seguimiento, podría dar lugar a un sesgo de deseabilidad social, reportando los participantes respuestas más favorables con el objetivo de satisfacer el deseo de las entrevistadoras. Respecto a los resultados obtenidos en el análisis de los valores de OCi y su relación con el RCV, no se determinaron los valores de OC total, N-MID OC, ni de vitamina D y K, los cuales podrían tener una influencia sobre los valores séricos de OCi añadiendo información muy valiosa a nuestros resultados.

Nuestra población de estudio es muy específica con unos criterios de selección muy restrictivos, por lo que no podemos garantizar la obtención de los mismos resultados en la población general, pudiendo observar diferencias en otras poblaciones y grupos étnicos.

A pesar de las limitaciones descritas, se han de comentar otras características que añaden valor a nuestros resultados. La principal fortaleza de esta tesis doctoral reside en la novedosa evaluación del RCV en pacientes con SM utilizando una puntuación global y unificada de las variables consensuadas y aceptadas para el diagnóstico de SM, lo que permite una caracterización más precisa del RCV en esta población, tan heterogénea. Además, en el análisis estadístico se han considerado posibles factores de confusión, como la presencia de DM2 y el tratamiento farmacológico habitualmente utilizado en el manejo del SM. Se trata pues, del primer estudio que muestra una sólida relación entre los niveles séricos de OCi y el RCV, con un tamaño muestral considerable y por lo tanto, una potencia estadística que proporciona robustez a nuestros resultados. Otra fortaleza del presente estudio es su diseño, ya que el seguimiento de los participantes durante de 12 meses, ha permitido establecer una relación causal entre la pérdida de peso gracias al aumento de la puntuación de ADM y del nivel de actividad física con la mejora de la salud cardiometabólica y la disminución global del RCV de los pacientes con SM.

---

#### 1.4. Utilidad clínica y transferencia

Las enfermedades crónicas no transmisibles son uno de los principales retos a los que se enfrentan en la actualidad los sistemas de salud de los países de nuestro entorno. En España, la prevalencia de sobrepeso y obesidad, está en constante ascenso, asociándose con un incremento exponencial de las complicaciones que estos generan. El SM es la confluencia de los factores más importantes de RCV lo cual aumenta de forma significativa la probabilidad de desarrollar cualquier tipo de evento cardiovascular en los pacientes que lo padecen. Así mismo, es la fase previa para el desarrollo de DM2, que exacerba aún más este RCV y provoca un peor pronóstico. Cada vez es mayor la evidencia que sostiene una relación del SM y de la DM2 con las enfermedades osteoarticulares, las cuales, a su vez, producen una gran morbilidad y suponen un gran coste sanitario, insostenible en el futuro según las proyecciones estimadas. Tal y como se ha comprobado recientemente, la salud metabólica incide directamente sobre la salud ósea, produciendo en estos pacientes un aumento considerable del riesgo de fractura. La confluencia de todos estos problemas de salud, provoca en estos pacientes una importante disminución de calidad de vida y un aumento de la mortalidad.

Todo ello pone de manifiesto la necesidad de establecer medidas dirigidas a la mejora del estilo de vida en el paciente con SM, con el fin de evitar la cronicidad y las complicaciones asociadas. La evidencia científica sobre la efectividad que tiene la mejora de los hábitos de vida en la prevención primaria de estas enfermedades es cada vez más robusta. En el manejo SM, una intervención conductual para aumentar la calidad de la dieta, junto con la práctica de ejercicio físico diario se ha postulado como la mejor herramienta para la disminución de la obesidad en estos pacientes. Así mismo, esta tesis pone de manifiesto la necesidad de establecer una caracterización precisa de estos pacientes con el fin de establecer estrategias de intervención dirigidas a los sujetos a mayor riesgo, tanto farmacológicas como conductuales.

En resumen, esta tesis pone de manifiesto de nuevo el papel fundamental que tiene un cambio sustancial en el estilo de vida, en la prevención de la ECV y la mejora del pronóstico del SM a través de la pérdida de peso. Esta mejora incide de forma beneficiosa

---

sobre la salud cardiometabólica y ósea, determinada gracias a biomarcadores implicados en el metabolismo óseo y cardiovascular como es la OCi. Sugerimos que la medición de los niveles séricos de esta proteína podría constituir un buen estimador del RCV en pacientes con SM. Por otro lado, niveles séricos de OCi disminuidos podrían contribuir al desarrollo de DM2 en esta población.

Son necesarias líneas de investigación dirigidas al estudio sobre nuevos biomarcadores que permitan una correcta identificación de la población de mayor riesgo así como la búsqueda de dianas terapéuticas para el tratamiento de la misma.

La determinación de los niveles de OCi, por tanto podría posicionarse como estrategia para identificar a los pacientes con SM de alto riesgo a fin de establecer intervenciones preventivas y terapéuticas. Estos hallazgos abren nuevos caminos para el desarrollo de nuevas líneas de investigación que evalúen el papel de OCi como biomarcador y como posible objetivo terapéutico, así como la utilidad del score CV-ZS en práctica clínica en futuros estudios experimentales.

### **1.5. Futuras líneas de investigación**

Los hallazgos de esta tesis para responder a las preguntas de investigación formuladas en los objetivos, dan lugar a nuevas cuestiones a abordar en el futuro. Tras el análisis exploratorio a nivel basal que permitió la publicación del artículo presentado en esta tesis, se ha comprobado cómo la determinación de OCi en estos pacientes puede marcar la diferencia de un mejor o peor pronóstico debido a la brecha en cuanto a salud cardiometabólica. Futuros análisis en los resultados de esta cohorte, la cual continúa en seguimiento, permitirán establecer resultados más robustos.

El objetivo fundamental de futuros trabajos será el de continuar analizando los resultados de esta cohorte durante 3 años de seguimiento durante los cuales, se corroborarán los resultados presentados en esta tesis doctoral, tales como la implicación de los niveles de OCi como biomarcador de RCV y riesgo de desarrollo de DM2, así como la validación del score CV-ZS basado en el perfil cardiometabólico de los pacientes con SM.

---

Así mismo, se analizará la incidencia de eventos cardiovasculares así como la tasa de mortalidad durante el periodo de seguimiento de la cohorte, con el objetivo de realizar estudios de supervivencia y determinar las variables asociadas a estos eventos y a la mortalidad asociada para establecer medidas preventivas y terapéuticas. Por último, se pretenden también llevar a cabo estudios a nivel básico con el fin de analizar el efecto del incremento de la OCi en la salud cardiovascular.

---

## CONCLUSIONES/ CONCLUSIONS

---

## 7 CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

1. La dieta mediterránea y la actividad física son efectivas en la pérdida de peso en población con SM, lo cual contribuye a una mejora de los determinantes aislados del SM así como del RCV global.
2. Los niveles séricos de OCi son independientes de la ADM y de la AF, y se asocian con el sexo y con los niveles de HDL-C, los cuales aumentan gracias a la adherencia a la dieta mediterránea mediante el aumento del consumo de AOVE. Por ello, un aumento de la adherencia a este patrón dietético, puede aumentar también los niveles séricos de OCi.
3. Niveles de OCi por debajo de 2,53 ng/mL se asocian con un perfil cardiometabólico más alterado y por lo tanto con un mayor RCV.
4. Los niveles séricos de OCi representan un buen estimador del RCV en esta población, especialmente en aquellos pacientes con SM sin diagnóstico de DM2.
5. La determinación de los niveles séricos de esta proteína podría representar una estrategia para estimar el riesgo de desarrollo de DM2 en población con SM.
6. La calidad ósea de una submuestra de mujeres de la cohorte muestra una mejora en términos de microarquitectura ósea asociada a la ADM y al ejercicio, a pesar de una disminución ligera de la puntuación de los parámetros de DMO.
7. Las mujeres con DM2 prevalente presentan una DMO mayor que las mujeres sin DM2 y sin embargo muestran una microarquitectura ósea más degradada.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* [Internet]. 2009;120(16):1640–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
2. Gillum RF, Sempos CT. Ethnic variation in validity of classification of overweight and obesity using self-reported weight and height in American women and men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr J* [Internet]. 2005 Oct 6;4:27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16209706>
3. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1996 Oct;64(4):650–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839517>
4. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* [Internet]. 2005 Feb;19(2):200–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15580436>
5. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* [Internet]. 2005 Jan;149(1):33–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660032>
6. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* [Internet]. 1991 Mar;14(3):173–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2044434>
7. Lindsay RS, Howard B V. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2004 Feb;4(1):63–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764282>
8. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* [Internet]. 1988 Dec;37(12):1595–607. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3056758>
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* [Internet]. 1998 Jul;15(7):539–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686693>



- 
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* [Internet]. 2001 May 16 [cited 2019 Apr 26];285(19):2486–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368702>
  11. Tan C-E, Ma S, Wai D, Chew S-K, Tai E-S. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care* [Internet]. 2004 May;27(5):1182–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111542>
  12. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* [Internet]. 2005 Dec;4(4):198–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18340209>
  13. The metabolic syndrome-a new worldwide definition [Internet]. [cited 2019 Apr 26]. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
  14. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(9):913–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4)
  15. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016;388(10053):1545–602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733282>
  16. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Oct 8;388(10053):1659–724. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733284>
  17. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(1):13–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28604169>

- 
18. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
  19. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev [Internet]*. 2012 Apr;13(4):388–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22151906>
  20. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes–Rastrollo M, Toledo E, García–López M, Martínez–González MA. Tendencia creciente de la prevalencia de obesidad mórbida en España: de 1,8 a 6,1 por mil en 14 años. *Rev Española Cardiol [Internet]*. 2011 May;64(5):424–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893210000953>
  21. Preuss HG, Kaats GR, Mrvichin N, Bagchi D, Swaroop A. Longitudinal Examination of Links Between Risk Factors for the Metabolic Syndrome and Both Age and Fasting Glucose Levels in Nondiabetic Subjects. *J Am Coll Nutr [Internet]*. 2007 Apr;16(4):336–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29533157>
  22. Masters RK, Powers DA, Link BG. Obesity and US mortality risk over the adult life course. *Am J Epidemiol [Internet]*. 2013 Mar 1;177(5):431–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380043>
  23. Roth TN. Aging of the auditory system. *Handb Clin Neurol [Internet]*. 2015;129:357–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726279>
  24. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2007 Jun;56(6):901–16; quiz 917–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504714>
  25. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan LM, Marioni RE, et al. Age-associated cognitive decline. *Br Med Bull [Internet]*. 2009;92:135–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776035>
  26. Masternak MM, Bartke A. Growth hormone, inflammation and aging. *Pathobiol Aging Age Relat Dis [Internet]*. 2012;2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22953033>
  27. Starr ME, Evers BM, Saito H. Age-associated increase in cytokine production during systemic inflammation: adipose tissue as a major source of IL-6. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]*. 2009 Jul;64(7):723–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377014>

- 
28. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age (Omaha)* [Internet]. 2016 Feb 4;38(1):23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11357-016-9884-3>
  29. GHO | By category | Healthy life expectancy (HALE) - Data by country. WHO.
  30. Bamia C, Trichopoulos D, Ferrari P, Overvad K, Bjerregaard L, Tjønneland A, et al. Dietary patterns and survival of older Europeans: The EPIC-Elderly Study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Public Health Nutr* [Internet]. 2007 Jun 1;10(6):590–8. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980007382487/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980007382487/type/journal_article)
  31. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, Bochud M, Pécoud A, Hayoz D, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2008 Mar 17;8:6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18366642>
  32. Schokker DF, Visscher TLS, Nooyens ACJ, van Baak MA, Seidell JC. Prevalence of overweight and obesity in the Netherlands. *Obes Rev* [Internet]. 2007 Mar;8(2):101–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300276>
  33. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev* [Internet]. 2012 Apr;13(4):388–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-789X.2011.00964.x>
  34. Klijs B, Angelini V, Mierau JO, Smidt N. The role of life-course socioeconomic and lifestyle factors in the intergenerational transmission of the metabolic syndrome: results from the LifeLines Cohort Study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2016 May 11;dyw076. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyw076>
  35. Gustafsson PE, Persson M, Hammarström A. Life Course Origins of the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Women and Men: The Role of Socioeconomic Status and Metabolic Risk Factors in Adolescence and Early Adulthood. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2011 Feb;21(2):103–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279710003509>
  36. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* [Internet]. 2019;92:6–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30253139>
  37. Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life

- 
- course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(5):e0177151. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28510579>
38. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017 Jun;120:34–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28300617>
  39. Santilli F, D'Ardes D, Guagnano MT, Davi G. Metabolic Syndrome: Sex-Related Cardiovascular Risk and Therapeutic Approach. *Curr Med Chem* [Internet]. 2017;24(24):2602–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28699503>
  40. Dallongeville J, Cottel D, Ferrières J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, et al. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Feb;28(2):409–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677801>
  41. Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB. Foods, Nutrients, and Dietary Patterns: Interconnections and Implications for Dietary Guidelines. *Adv Nutr* [Internet]. 2016 May 1;7(3):445–54. Available from: <https://academic.oup.com/advances/article/7/3/445/4558132>
  42. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* [Internet]. 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813653>
  43. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* [Internet]. 2014;186(17):E649-57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316904>
  44. Cano-Ibáñez N, Gea A, Ruiz-Canela M, Corella D, Salas-Salvadó J, Schröder H, et al. Diet quality and nutrient density in subjects with metabolic syndrome: Influence of socioeconomic status and lifestyle factors. A cross-sectional assessment in the PREDIMED-Plus study. *Clin Nutr* [Internet]. 2019 May; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561419302080>
  45. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest* [Internet]. 2013 Aug;123(8):3404–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867622>
  46. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al.

- 
- Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Apr 9;360(15):1509–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357406>
47. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci* [Internet]. 2016;13(1):25–38. Available from: <http://www.medsci.org/v13p0025.htm>
  48. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* [Internet]. 2005 Mar 22;111(11):1448–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781756>
  49. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH, National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Apr;28(4):878–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793189>
  50. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day INM, Palmer LJ, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2005 Dec 3;366(9501):1954–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325697>
  51. Nieuwdorp M, Stroes ESG, Meijers JCM, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2005 Apr;5(2):155–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780824>
  52. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Sep;56(14):1113–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710026380>
  53. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Sep;31(9):1898–904. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591398>
  54. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Dec 2;363(23):2211–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1000367>
  55. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan 17;42(Supplement 1):S13–28. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc19-S002>

- 
56. Herzberg-Schäfer S, Heni M, Stefan N, Häring H-U, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2012 Oct;14 Suppl 3:85–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928568>
  57. Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science* [Internet]. 2005 Jan 21;307(5708):380–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15662003>
  58. White MF, Yenush L. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin and cytokine action. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 1998;228:179–208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9401207>
  59. Preis SR, Hwang S-J, Coady S, Pencina MJ, D’Agostino RB, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* [Internet]. 2009 Apr 7;119(13):1728–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307472>
  60. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014 Aug;24(8):815–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24780515>
  61. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* [Internet]. 2017 Jan;55(1):66–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477292>
  62. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2005 Nov 12;366(9498):1719–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291066>
  63. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, et al. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabet Med* [Internet]. 2011 Oct;28(10):1144–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388445>
  64. Leasher JL, Bourne RRA, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Sep;39(9):1643–9. Available from:

---

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27555623>

65. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2010 Jun 26;375(9733):2215–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609967>
66. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019 Nov;157:107843. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822719312306>
67. Salvador J, Escalada J. Importancia del control del peso en el deterioro metabólico de la diabetes tipo 2. Av en *Diabetol* [Internet]. 2010 Jan;26(3):151–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134323010630049>
68. 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* [Internet]. 2012 Jan 11;55(1):88–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-011-2336-9>
69. Afroz A, Alramadan MJ, Hossain MN, Romero L, Alam K, Magliano DJ, et al. Cost-of-illness of type 2 diabetes mellitus in low and lower-middle income countries: a systematic review. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2018 Dec 17;18(1):972. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30558591>
70. Kanavos P, Van Den Aardweg S, Schurer W. Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries. 2012.
71. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem–Cabimer in Diabetes). Av en *Diabetol* [Internet]. 2013 Nov;29(6):182–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134323013000975>
72. Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health* [Internet]. 2013 May 1;9:17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635075>
73. European Core Health Indicators [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: <http://ec.europa.eu/health/dyna/echi/datatool/index.cfm?indlist = 13>.
74. WHO. (2018b). Riesgo de mortalidad prematura debido a enfermedades no

- 
- transmisibles en España. [Internet]. [cited 2020 Apr 24]. Available from: [https://www.who.int/nmh/countries/esp\\_es.pdf?ua=1](https://www.who.int/nmh/countries/esp_es.pdf?ua=1)
75. Dunbar SB, Khavjou OA, Bakas T, Hunt G, Kirch RA, Leib AR, et al. Projected Costs of Informal Caregiving for Cardiovascular Disease: 2015 to 2035: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018;137(19):e558–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29632217>
  76. Programa de Empresas Cardiosaludables [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: [https://www.semst.org/archsubidos/20161128\\_83dd\\_dossier\\_pecs.pdf](https://www.semst.org/archsubidos/20161128_83dd_dossier_pecs.pdf)
  77. (No Title) [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2014/08/informe-cebr-coste-de-ecv-2014-2020.pdf>
  78. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 6;377(1):13–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614362>
  79. Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, Gu DF, Woodward M, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2004 Aug;33(4):751–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105409>
  80. Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, Willett WC, et al. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2010 Feb;18(2):377–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19629058>
  81. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, Vidal Pérez R, et al. [Prevalence of obesity and cardiovascular comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study]. *Semergen* [Internet]. 45(5):311–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30591384>
  82. Lüscher AJ. Atherosclerosis. *Nature* [Internet]. 2000 Sep 14;407(6801):233–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001066>
  83. Fernández-Ortiz A. Enfermedad aterosclerótica Qué es la arteriosclerosis coronaria [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: <http://www.orbusneich.com/>
  84. Fernández-Ortiz A. Qué es la arteriosclerosis coronaria. In: Masson, editor.



---

Patología vascular periférica en geriatría. Barcelona; 1998. p. 241–7.

85. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* [Internet]. 1998 May 12 [cited 2019 Jul 22];97(18):1837–47. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.97.18.1837>
86. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Española Cardiol*. 2011 May;64(5):385–94.
87. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2003 Aug;57(8):634–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12883073>
88. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jun;24(11):987–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788299>
89. Buitrago Ramírez F, Cañón Barroso L, Díaz Herrera N, Cruces Muro E, Bravo Simón B, Pérez Sánchez I. [Comparison of the SCORE function chart and the Framingham-REGICOR equation to estimate the cardiovascular risk in an urban population after 10 years of follow-up]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Sep;127(10):368–73.
90. Yousefzadeh G, Shokoohi M, Najafipour H, Shadkamfarokhi M. Applying the Framingham risk score for prediction of metabolic syndrome: The Kerman Coronary Artery Disease Risk Study, Iran. *ARYA Atheroscler* [Internet]. 2015 May;11(3):179–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26405450>
91. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* [Internet]. 165(22):2644–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344423>
92. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Nov;27(11):2676–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505004>
93. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al.

- 
- The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Feb;28(2):385–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677797>
94. Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Maiques-Galán A, Aznar-Vicente J, Navarro J, Cea-Calvo L, et al. [Agreement between REGICOR and SCORE scales in identifying high cardiovascular risk in the Spanish population]. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2007 Oct;60(10):1042–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17953925>
  95. Kane AE, Gregson E, Theou O, Rockwood K, Howlett SE. The association between frailty, the metabolic syndrome, and mortality over the lifespan. *GeroScience* [Internet]. 2017 Apr 9;39(2):221–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11357-017-9967-9>
  96. von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* [Internet]. 2007 Oct;18(10):1337–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492393>
  97. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: A prospective study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(10):1974–80.
  98. Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int* [Internet]. 2001;12(4):259–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420774>
  99. Van der Klift M, Pols HA., Geleijnse J., Van der Kuip DA., Hofman A, De Laet CED. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: The Rotterdam study. *Bone* [Internet]. 2002 Apr;30(4):643–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328202006701>
  100. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2000 Mar;48(3):241–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733048>
  101. Kim HW, Kang E, Im S, Ko YJ, Im SA, Lee JI. Prevalence of pre-stroke low bone mineral density and vertebral fracture in first stroke patients. *Bone* [Internet]. 2008 Jul;43(1):183–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420478>
  102. Laroche M, Puech JL, Pouillès JM, Arlet J, Boccalon H, Puel P, et al. [Lower limb

- 
- arteriopathy and male osteoporosis]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* [Internet]. 1992 Feb;59(2):95–101. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1604235>
103. Varma R, Aronow WS, Basis Y, Singh T, Kalapatapu K, Weiss MB, et al. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Apr 15;101(8):1103–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394441>
104. Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Boudreau R, Schwartz A V., et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int* [Internet]. 2007 Jun 6;18(7):999–1008. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-007-0338-8>
105. Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Dec;16(12):2053–62. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249840>
106. Bristow SM, Gamble GD, Horne AM, Reid IR. Longitudinal changes in bone mineral density, bone mineral content and bone area at the lumbar spine and hip in postmenopausal women, and the influence of abdominal aortic calcification. *Bone reports* [Internet]. 2019 Jun;10:100190. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30766896>
107. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2001 May;68(5):271–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683533>
108. Campos-Obando N, Kavousi M, Roeters van Lennep JE, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015 Jul;241(1):278–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25690697>
109. Szulc P, Samelson EJ, Sornay-Rendu E, Chapurlat R, Kiel DP. Severity of aortic calcification is positively associated with vertebral fracture in older men--a densitometry study in the STRAMBO cohort. *Osteoporos Int* [Internet]. 2013 Apr;24(4):1177–84. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22872071>
110. Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009 Jan 15;169(2):186–94. Available from:

---

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064643>

111. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* [Internet]. 2001 Jun;94(6):569–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11440324>
112. Sosa Henríquez M, Saavedra Santana P, Alegre López J, Gómez Alonso C, González Macías J, Guañabens Gay N, et al. [Calcaneous ultrasonography as measurement of osteoporosis prevalence in the general population in relation to the diagnostic criterion utilized. Data of the study GIUMO]. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2003 Jul;203(7):329–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12797914>
113. Goswami R. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. *Indian J Med Res* [Internet]. 2016;144(3):489. Available from: <http://www.ijmr.org.in/text.asp?2016/144/3/489/198664>
114. Svedbom A, Hadji P, Hernlund E, Thoren R, McCloskey E, Stad R, et al. Cost-effectiveness of pharmacological fracture prevention for osteoporosis as prescribed in clinical practice in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Osteoporos Int* [Internet]. 2019 Sep;30(9):1745–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31270592>
115. Parsons LC. Osteoporosis: incidence, prevention, and treatment of the silent killer. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2005 Mar;40(1):119–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15733951>
116. Kanis JA, McCloskey E V, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* [Internet]. 2008 Mar;42(3):467–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180210>
117. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* [Internet]. 2008 Dec;43(6):1115–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793764>
118. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* [Internet]. 2001 Dec 12;286(22):2815–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11735756>
119. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent

- 
- Fractures. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 May 24;164(10):1108. Available from:  
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.164.10.1108>
120. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* [Internet]. 2008 Apr;42(4):775–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234577>
  121. Martineau P, Silva BC, Leslie WD. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2017 Dec;24(6):402–10. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857846>
  122. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2016 Jan;27(1):219–28. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26264604>
  123. Wang J, You W, Jing Z, Wang R, Fu Z, Wang Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *Int Orthop* [Internet]. 2016 Jun;40(6):1299–307. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029481>
  124. Turner CH, Warden SJ, Bellido T, Plotkin LI, Kumar N, Jasiuk I, et al. Mechanobiology of the Skeleton. *Sci Signal* [Internet]. 2009 Apr 28;2(68):pt3–pt3. Available from: <https://stke.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scisignal.268pt3>
  125. Ho-Pham LT, Nguyen T V. Association between trabecular bone score and type 2 diabetes: a quantitative update of evidence. *Osteoporos Int* [Internet]. 2019 Oct;30(10):2079–85. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31214749>
  126. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020 Feb 11;32(2):187–96. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s40520-019-01432-y>
  127. Sambrook PN, Chen CJ, March L, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. High Bone Turnover Is an Independent Predictor of Mortality in the Frail Elderly. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2006 Jan 17;21(4):549–55. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.060104>
  128. Van Der Klift M, Pols HAP, Geleijnse JM, Van Der Kuip DAM, Hofman A, De Laet CEDH. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* [Internet]. 2002 Apr [cited 2019 Apr 24];30(4):643–8.

---

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934659>

129. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):234–41.
130. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2004 Feb;74(2):136–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668965>
131. Beamer B, Hettrich C, Lane J. Vascular Endothelial Growth Factor: An Essential Component of Angiogenesis and Fracture Healing. *HSS J* [Internet]. 2010 Feb 9;6(1):85–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11420-009-9129-4>
132. Carulli C, Innocenti M, Brandi ML. Bone Vascularization in Normal and Disease Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2013;4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2013.00106/abstract>
133. Liu D-M, Guo X-Z, Tong H-J, Tao B, Sun L-H, Zhao H-Y, et al. Association between osteocalcin and glucose metabolism: a meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2015 Dec 19;26(12):2823–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-015-3197-8>
134. Movahed A, Larijani B, Nabipour I, Kalantarhormozi M, Asadipooya K, Vahdat K, et al. Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2012 Nov;30(6):683–91.
135. Tschiderer L, Klingenschmid G, Nagrani R, Willeit J, Laukkanen JA, Schett G, et al. Osteoprotegerin and Cardiovascular Events in High-Risk Populations: Meta-Analysis of 19 Prospective Studies Involving 27 450 Participants. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e009012.
136. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Muñoz-Torres M. Enfermedad cardiovascular y metabolismo óseo. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2011 Aug;58(7):353–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092211001999>
137. Duer MJ, Friščić T, Proudfoot D, Reid DG, Schoppet M, Shanahan CM, et al. Mineral Surface in Calcified Plaque Is Like That of Bone. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):2030–4.

- 
138. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* [Internet]. 2011 Jan;12(1):54–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795937>
  139. Bennett AL, Lavie CJ. Vitamin D Metabolism and the Implications for Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017;996:185–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29124700>
  140. Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, Lee VW. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients* [Internet]. 2018 May 22;10(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29786640>
  141. García-Martín A, Reyes-García R, Avila-Rubio V, Muñoz-Torres M. Osteocalcin: a link between bone homeostasis and energy metabolism. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2013 May;60(5):260–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218238>
  142. Guedes JAC, Esteves J V, Morais MR, Zorn TM, Furuya DT. Osteocalcin improves insulin resistance and inflammation in obese mice: Participation of white adipose tissue and bone. *Bone* [Internet]. 2018;115:68–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29183784>
  143. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2003 Mar [cited 2019 Apr 24];32(1):83–113, vi–vii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699294>
  144. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell* [Internet]. 2007 Aug 10 [cited 2019 Apr 24];130(3):456–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693256>
  145. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2019 Apr 24];105(13):5266–70. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.0711119105>
  146. Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* [Internet]. 2010 Jul 23;142(2):296–308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20655470>
  147. Motyl KJ, McCabe LR, Schwartz A V. Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 2010 Nov 1;503(1):2–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20682281>

- 
148. Ducey P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia* [Internet]. 2011 Jun;54(6):1291–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21503740>
  149. Confavreux CB. Bone: from a reservoir of minerals to a regulator of energy metabolism. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Apr;79(121):S14-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746856>
  150. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2009 May [cited 2018 Jun 22];24(5):785–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.081234>
  151. De Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, Nardecchia A, Giagulli VA, Bruno I, et al. Independent Relationship of Osteocalcin Circulating Levels with Obesity, Type 2 Diabetes, Hypertension, and HDL Cholesterol. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2016;16(4):270–5.
  152. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum Osteocalcin Level Is Associated with Glucose Metabolism and Atherosclerosis Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Jan 1;94(1):45–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/1/45/2597641>
  153. Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, Jimenez-Moleon JJ, Villoslada MJL, Garcia-Salcedo JA, Santana-Morales S, et al. Relationship between serum levels of osteocalcin and atherosclerotic disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2012 Feb;38(1):76–81.
  154. Garcia-Martin A, Cortes-Berdonces M, Luque-Fernandez I, Rozas-Moreno P, Quesada-Charneco M, Munoz-Torres M. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2011 May;18(5):537–41.
  155. Hwang Y-C, Jeong I-K, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Nov;25(8):768–72.
  156. Bullo M, Moreno-Navarrete JM, Fernandez-Real JM, Salas-Salvado J. Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin sensitivity and beta cell function in elderly men at high cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jan;95(1):249–55.
  157. Prats-Puig A, Osiniri I, Soriano-Rodríguez P, Carreras-Badosa G, Buñuel-Álvarez JC, Vila-Pablos C, et al. Undercarboxylated osteocalcin relates to cardiovascular risk markers in offspring of families with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*



- 
- [Internet]. 2014 Mar;233(1):272–7. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915014000185>
158. Liu J-J, Toy WC, Wong MDS, Tan CSH, Tavintharan S, Wong MS, et al. Elevated undercarboxylated and reduced carboxylated osteocalcin are associated with metabolic syndrome in middle age Asian females. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Jun;121(6):329–33.
  159. Zanatta LCB, Boguszewski CL, Borba VZC, Moreira CA. Association between undercarboxylated osteocalcin, bone mineral density, and metabolic parameters in postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Aug;62(4):446–51. Available from:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2359-39972018000400446&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972018000400446&lng=en&nrm=iso)
  160. Lalonde M. *A new perspective on the health of Canadians*. Ottawa; 1974.
  161. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S.
  162. WHO | International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) [Internet]. [cited 2020 Mar 6]. Available from:  
[www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/](http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/)
  163. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevič BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 1984 Mar;13(2):141–54. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0091743584900471>
  164. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, Bray GA, Evans G, Gregg EW, et al. Lifestyle Change and Mobility in Obese Adults with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Mar 29;366(13):1209–17. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1110294>
  165. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(14):1279–90. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432189>
  166. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med* [Internet]. 2014 Jul 24;12:112. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25055810>

- 
167. Mena M-P, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 Jan;89(1):248–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056596>
168. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, et al. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr* [Internet]. 2012 Aug;108(3):500–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085595>
169. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2012 Jun;65(6):577–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449789>
170. Meneses ME, Camargo A, Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Cruz-Teno C, Jimenez-Gomez Y, et al. Postprandial inflammatory response in adipose tissue of patients with metabolic syndrome after the intake of different dietary models. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2011 Dec;55(12):1759–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22144044>
171. Razquin C, Martínez JA, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Martí A. A 3-year Mediterranean-style dietary intervention may modulate the association between adiponectin gene variants and body weight change. *Eur J Nutr* [Internet]. 2010 Aug;49(5):311–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035337>
172. Detopoulou P, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Fragopoulou E, Nomikos T, Antonopoulou S, et al. Dietary antioxidant capacity and concentration of adiponectin in apparently healthy adults: the ATTICA study. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Feb;64(2):161–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904292>
173. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* [Internet]. 2004 Jul;17(7):568–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15233975>
174. Pérez-Jiménez F, Lista JD, Pérez-Martínez P, López-Segura F, Fuentes F, Cortés B, et al. Olive oil and haemostasis: a review on its healthy effects. *Public Health Nutr* [Internet]. 2006 Dec;9(8A):1083–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378945>

- 
175. Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, et al. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem* [Internet]. 2006 Sep 1;99(1):196–208. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcb.20890>
  176. Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005 Nov 15;46(10):1864–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286173>
  177. Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gómez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr* [Internet]. 2008 Jul;100(1):159–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18275619>
  178. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Mitjavila MT, Estruch R, Marti A. A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2009 Dec;63(12):1387–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707219>
  179. Jones JL, Comperatore M, Barona J, Calle MC, Andersen C, McIntosh M, et al. A Mediterranean-style, low-glycemic-load diet decreases atherogenic lipoproteins and reduces lipoprotein (a) and oxidized low-density lipoprotein in women with metabolic syndrome. *Metabolism* [Internet]. 2012 Mar;61(3):366–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944261>
  180. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Jun 11;167(11):1195–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563030>
  181. Ros E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 May;89(5):1649S–56S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321561>
  182. Palomeras-Vilches A, Viñals-Mayolas E, Bou-Mias C, Jordà-Castro M, Agüero-Martínez M, Busquets-Barceló M, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Bone Fracture Risk in Middle-Aged Women: A Case Control Study. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct 18;11(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31635237>
  183. Benetou V, Orfanos P, Feskanich D, Michaëlsson K, Pettersson-Kymmer U, Byberg L, et al. Mediterranean diet and hip fracture incidence among older adults: the

- 
- CHANCES project. *Osteoporos Int* [Internet]. 2018 Jul;29(7):1591–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29656347>
184. Pérez-Rey J, Roncero-Martín R, Rico-Martín S, Rey-Sánchez P, Pedrera-Zamorano JD, Pedrera-Canal M, et al. Adherence to a Mediterranean Diet and Bone Mineral Density in Spanish Premenopausal Women. *Nutrients* [Internet]. 2019 Mar 5;11(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30841631>
  185. Cano-Ibáñez N, Gea A, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Corella D, Zomeño MD, et al. Dietary diversity and nutritional adequacy among an older Spanish population with metabolic syndrome in the PREDIMED-plus study: A cross-sectional analysis. *Nutrients*. 2019;11(5).
  186. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* [Internet]. 2010 Jul 27;21(7):1151–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-010-1285-3>
  187. Ávila-Rubio V, García-Fontana B, Novo-Rodríguez C, Cantero-Hinojosa J, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Higher Levels of Serum 25-Hydroxyvitamin D Are Related to Improved Glucose Homeostasis in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *J Women's Heal* [Internet]. 2018 Aug;27(8):1007–15. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2017.6806>
  188. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* [Internet]. 2014 Jan 14;111(1):23–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930771>
  189. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos y Metab Miner* [Internet]. 2014 Mar;6:5–10. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1889-836X2014000500002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2014000500002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  190. Cano-Ibáñez N, Bueno-Cavanillas A, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Freixer G, et al. Effect of changes in adherence to Mediterranean diet on nutrient density after 1-year of follow-up: results from the PREDIMED-Plus Study. *Eur J Nutr* [Internet]. 2019 Sep 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31523780>
  191. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2008 Nov;18(11):827–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809340>
  192. Muñoz Calvo MT, Argente J. Síndrome metabólico. Vol. 65, *Revista Espanola de*

---

Pediatrics. 2009. 423–432 p.

193. Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco M-J, Walrand S, Coxam V. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2015 May;21:55–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25804855>
194. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* [Internet]. 2008 Oct;88(4):1379–406. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923185>
195. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* [Internet]. 2012 Apr;2(2):1143–211. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23798298>
196. Armamento-Villareal R, Aguirre L, Napoli N, Shah K, Hilton T, Sinacore DR, et al. Changes in thigh muscle volume predict bone mineral density response to lifestyle therapy in frail, obese older adults. *Osteoporos Int* [Internet]. 2014 Feb 27 [cited 2019 Jun 13];25(2):551–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-013-2450-2>
197. de Kam D, Smulders E, Weerdesteyn V, Smits-Engelsman BCM. Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* [Internet]. 2009 Dec;20(12):2111–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19421702>
198. Bimonte VM, Fittipaldi S, Marocco C, Emerenziani G Pietro, Fornari R, Guidetti L, et al. Physical activity and hypocaloric diet recovers osteoblasts homeostasis in women affected by abdominal obesity. *Endocrine* [Internet]. 2017 Nov 16 [cited 2019 Jun 13];58(2):340–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-016-1193-1>
199. Armamento-Villareal R, Sadler C, Napoli N, Shah K, Chode S, Sinacore DR, et al. Weight loss in obese older adults increases serum sclerostin and impairs hip geometry but both are prevented by exercise training. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2012 May [cited 2018 Jun 22];27(5):1215–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.1560>
200. Pasqualini L, Ministrini S, Lombardini R, Bagaglia F, Paltriccina R, Pippi R, et al. Effects of a 3-month weight-bearing and resistance exercise training on circulating osteogenic cells and bone formation markers in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* [Internet]. 2019 Apr;30(4):797–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30809725>
201. Fernandez-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gomez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, et al. The relationship of serum osteocalcin concentration

- 
- to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):237–45.
202. Schwab P, Scalapino K. Exercise for bone health: rationale and prescription. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2018 Jun 22];23(2):137–41. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002281-201103000-00003>
203. Morseth B, Emaus N, Jørgensen L. Physical activity and bone: The importance of the various mechanical stimuli for bone mineral density. A review. *Nor Epidemiol* [Internet]. 2011 Aug 3;20(2). Available from: <http://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/view/1338>
204. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med* [Internet]. 2010 Dec 21;8(1):47. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-8-47>
205. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* [Internet]. 2019 Jan 15;30(1):3–44. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-018-4704-5>
206. Comité de Expertos de la SEIOMM. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA, GLUCOCORTICOIDEA Y DEL VARÓN. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y DEL METABOLISMO MINERAL (3ª versión actualizada 2014) [Internet]. 2014 [cited 2020 Jun 12]. Available from: <https://seiomm.org/wp-content/uploads/2020/04/700acfdc99df3d77365d1e60d2a8dce532594077.pdf>
207. Rosen CJ. Romosozumab - Promising or Practice Changing? *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(15):1479–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892459>
208. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(15):1417–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892457>
209. WHO/Europe | Nutrition - Body mass index - BMI [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
210. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse Pressure and Cardiovascular

- 
- Mortality in Normotensive and Hypertensive Subjects [Internet]. 1998 [cited 2019 Nov 24]. Available from: <http://ahajournals.org>
211. N-MID® Osteocalcin Immunoassay | IDS [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from: <https://www.idsplc.com/products/n-mid-osteocalcin/>
212. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* [Internet]. 2015 Sep;78:216–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328215001957>
213. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *J Nutr* [Internet]. 2011 Jun 1;141(6):1140–5. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/141/6/1140/4689036>
214. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2006 Oct;3(4):A118. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978493>
215. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martinez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr* [Internet]. 2005 Oct 2;8(7):920–7. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980005001230/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980005001230/type/journal_article)
216. Rikli RE, Jones CJ. Development and Validation of Criterion-Referenced Clinically Relevant Fitness Standards for Maintaining Physical Independence in Later Years. *Gerontologist* [Internet]. 2013 Apr 1;53(2):255–67. Available from: <https://academic.oup.com/gerontologist/article-lookup/doi/10.1093/geront/gns071>
217. Grøntved A, Ried-Larsen M, Møller NC, Kristensen PL, Froberg K, Brage S, et al. Muscle strength in youth and cardiovascular risk in young adulthood (the European Youth Heart Study). *Br J Sports Med* [Internet]. 2015 Jan;49(2):90–4. Available from: <http://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2012-091907>
218. Nyström CD, Henriksson P, Martínez-Vizcaíno V, Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Arias-Palencia NM, et al. Does Cardiorespiratory Fitness Attenuate the Adverse Effects of Severe/Morbid Obesity on Cardiometabolic Risk and Insulin Resistance in Children? A Pooled Analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Nov;40(11):1580–7. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc17-1334>

- 
219. Buitrago F, Calvo-Hueros JI, Canon-Barroso L, Pozuelos-Estrada G, Molina-Martinez L, Espigares-Arroyo M, et al. Original and REGICOR Framingham Functions in a Nondiabetic Population of a Spanish Health Care Center: A Validation Study. *Ann Fam Med* [Internet]. 2011 Sep 1;9(5):431–8. Available from: <http://www.annfammed.org/cgi/doi/10.1370/afm.1287>
220. Colleluori G, Napoli N, Phadnis U, Armamento-Villareal R, Villareal DT. Effect of Weight Loss, Exercise, or Both on Undercarboxylated Osteocalcin and Insulin Secretion in Frail, Obese Older Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4807046.
221. David Clayton MH. *Statistical models in Epidemiology*. 2013th ed. Oxford University Press, editor. Oxford; 1993. 373 p.
222. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jun 10;340(23):1801–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362825>
223. Pare G, Krust A, Karas RH, Dupont S, Aronovitz M, Chambon P, et al. Estrogen receptor-alpha mediates the protective effects of estrogen against vascular injury. *Circ Res* [Internet]. 2002 May 31;90(10):1087–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12039798>
224. Rodríguez Bernardino Á, García Polavieja P, Reviriego Fernández J, Serrano Ríos M. Prevalencia del síndrome metabólico y grado de concordancia en su diagnóstico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2010 Feb;57(2):60–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092209000151>
225. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Dec;28(12):2823–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16306540>
226. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Tabak AG, Jokela M, Virtanen M, Ferrie JE, et al. Overall diet history and reversibility of the metabolic syndrome over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Nov;33(11):2339–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671094>
227. García-Molina L, Lewis-Mikhael A-M, Riquelme-Gallego B, Cano-Ibáñez N, Oliveras-López M-J, Bueno-Cavanillas A. Improving type 2 diabetes mellitus glycaemic control through lifestyle modification implementing diet intervention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* [Internet]. 2020 Jun;59(4):1313–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31781857>



- 
228. Álvarez-Álvarez I, Martínez-González MÁ, Sánchez-Tainta A, Corella D, Díaz-López A, Fitó M, et al. Adherence to an Energy-restricted Mediterranean Diet Score and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the PREDIMED-Plus: A Cross-sectional Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2019 Nov;72(11):925–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287240>
229. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Nov 2;dc180836. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-0836>
230. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–90.
231. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2019;42(5):777–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30389673>
232. Alvarez-Alvarez I, de Rojas JP, Fernandez-Montero A, Zazpe I, Ruiz-Canela M, Hidalgo-Santamaría M, et al. Strong inverse associations of Mediterranean diet, physical activity and their combination with cardiovascular disease: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2018;25(11):1186–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944010>
233. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jun 26;348(26):2599–608. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826634>
234. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Metaxa V, Georgiopoulos GA, et al. Ten-year (2002–2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: The ATTICA Study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015 Feb;180:178–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527314023870>
235. Naska A, Trichopoulou A. Back to the future: The Mediterranean diet paradigm. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014 Mar;24(3):216–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475313003025>
236. Salas-Salvadó J, Becerra-Tomás N, García-Gavilán JF, Bulló M, Barrubés L.

- 
- Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know? *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018 May;61(1):62–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033062018300744>
237. Gardener H, Caunca MR. Mediterranean Diet in Preventing Neurodegenerative Diseases. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2018;7(1):10–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29892785>
238. Zubala A, MacGillivray S, Frost H, Kroll T, Skelton DA, Gavine A, et al. Promotion of physical activity interventions for community dwelling older adults: A systematic review of reviews. Zeeb H, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jul 10;12(7):e0180902. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0180902>
239. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie S, Wu W, et al. Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness and Biomarkers of Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2015 Jul 17;4(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.002014>
240. Earnest CP, Johannsen NM, Swift DL, Lavie CJ, Blair SN, Church TS. Dose effect of cardiorespiratory exercise on metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013 Jun 15;111(12):1805–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578351>
241. Wewege MA, Thom JM, Rye K-A, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018 Jul;274:162–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915018302296>
242. Sayón-Orea C, Razquin C, Bulló M, Corella D, Fitó M, Romaguera D, et al. Effect of a Nutritional and Behavioral Intervention on Energy-Reduced Mediterranean Diet Adherence Among Patients With Metabolic Syndrome: Interim Analysis of the PREDIMED-Plus Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2019;322(15):1486–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613346>
243. Gomez-Huelgas R, Jansen-Chaparro S, Baca-Osorio AJ, Mancera-Romero J, Tinahones FJ, Bernal-López MR. Effects of a long-term lifestyle intervention program with Mediterranean diet and exercise for the management of patients with metabolic syndrome in a primary care setting. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2015 Jun;26(5):317–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907985>
244. Yadav R, Yadav RK, Khadgawat R, Pandey RM, Upadhyay AD, Mehta N. Randomized Controlled Trial of A 12-Week Yoga-Based (Including Diet) Lifestyle

- 
- vs. Dietary Intervention on Cardio-Metabolic Risk Factors and Continuous Risk Score in Indian Adults with Metabolic Syndrome. *Behav Med* [Internet]. 46(1):9–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30615583>
245. Levinger I, Brennan-Speranza TC, Zulli A, Parker L, Lin X, Lewis JR, et al. Multifaceted interaction of bone, muscle, lifestyle interventions and metabolic and cardiovascular disease: role of osteocalcin. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017 Aug 13;28(8):2265–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-017-3994-3>
246. Jung KY, Kim KM, Ku EJ, Kim YJ, Lee D-H, Choi SH, et al. Age- and sex-specific association of circulating osteocalcin with dynamic measures of glucose homeostasis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2016 Mar 15;27(3):1021–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-015-3315-7>
247. Nimptsch K, Hailer S, Rohrmann S, Gedrich K, Wolfram G, Linseisen J. Determinants and Correlates of Serum Undercarboxylated Osteocalcin. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2007;51(6):563–70. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/114211>
248. Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, Nardecchia A, Giagulli V, Bruno I, et al. Independent Relationship of Osteocalcin Circulating Levels with Obesity, Type 2 Diabetes, Hypertension, and HDL Cholesterol. *Endocrine, Metab Immune Disord Targets* [Internet]. 2017 Feb 9;16(4):270–5. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5303&volume=16&issue=4&spage=270>
249. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2011 Jan;22(1):187–94.
250. Kanazawa I, Yamaguchi T, Tada Y, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes. *Bone*. 2011 Apr;48(4):720–5.
251. Iki M, Tamaki J, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23(2):761–70.
252. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):827–32.

- 
253. Bae SJ, Choe JW, Chung YE, Kim BJ, Lee SH, Kim HY, et al. The association between serum osteocalcin levels and metabolic syndrome in Koreans. *Osteoporos Int*. 2011 Nov;22(11):2837–46.
254. Saleem U, Mosley TH, Kullo IJ. Serum Osteocalcin Is Associated With Measures of Insulin Resistance, Adipokine Levels, and the Presence of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2018 Jun 22];30(7):1474–8. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/ATVBAHA.110.204859>
255. Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Jun;28(6):472–7.
256. Martínez-Larrad MT, Corbatón-Anchuelo A, Fernández-Pérez C, Lazcano-Redondo Y, Escobar-Jiménez F, Serrano-Ríos M. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016 Apr;114:23–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822716300079>
257. Garcia-Martin A, Reyes-Garcia R, Garcia-Castro JM, Rozas-Moreno P, Escobar-Jimenez F, Munoz-Torres M. Role of serum FSH measurement on bone resorption in postmenopausal women. *Endocrine*. 2012 Apr;41(2):302–8.
258. Ogawa-Furuya N, Yamaguchi T, Yamamoto M, Kanazawa I, Sugimoto T. Serum osteocalcin levels are inversely associated with abdominal aortic calcification in men with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2013 Aug;24(8):2223–30.
259. Goliash G, Blessberger H, Azar D, Heinze G, Wojta J, Bieglmayer C, et al. Markers of bone metabolism in premature myocardial infarction ( $\leq 40$  years of age). *Bone* [Internet]. 2011 Mar;48(3):622–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328210020363>
260. Yeap BB, Chubb SAP, Flicker L, McCaul KA, Ebeling PR, Hankey GJ, et al. Associations of total osteocalcin with all-cause and cardiovascular mortality in older men. The Health In Men Study. *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23(2):599–606.
261. Sanchez-Enriquez S, Ballesteros-Gonzalez IT, Villafán-Bernal JR, Pascoe-Gonzalez S, Rivera-Leon EA, Bastidas-Ramirez BE, et al. Serum levels of undercarboxylated osteocalcin are related to cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and healthy subjects. *World J Diabetes* [Internet]. 2017;8(1):11. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v8/i1/11.htm>
262. Tan A, Gao Y, Yang X, Zhang H, Qin X, Mo L, et al. Low serum osteocalcin level is a potential marker for metabolic syndrome: results from a Chinese male population survey. *Metabolism*. 2011 Aug;60(8):1186–92.

- 
263. Yeap BB, Chubb SAP, Flicker L, McCaul KA, Ebeling PR, Beilby JP, et al. Reduced serum total osteocalcin is associated with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. *Eur J Endocrinol*. 2010 Aug;163(2):265–72.
264. Bao Y, Zhou M, Lu Z, Li H, Wang Y, Sun L, et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Aug;75(2):196–201.
265. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SAP, Byrnes E, Beilby JP, Ebeling PR, et al. Proportion of Undercarboxylated Osteocalcin and Serum P1NP Predict Incidence of Myocardial Infarction in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;100(10):3934–42.
266. Choi B, Joo N-S, Kim MJ, Kim K-M, Park K-C, Kim Y-S. Coronary artery calcification is associated with high serum concentration of undercarboxylated osteocalcin in asymptomatic Korean men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Sep;83(3):320–6.
267. Alfadda AA, Masood A, Shaik SA, Dekhil H, Goran M. Association between Osteocalcin, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk Factors: Role of Total and Undercarboxylated Osteocalcin in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol [Internet]*. 2013;2013:1–6. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2013/197519/>
268. Razzaque MS. Osteocalcin: a pivotal mediator or an innocent bystander in energy metabolism? *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2011 Jan;26(1):42–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131432>
269. Villafán-Bernal JR, Sánchez-Enríquez S, Muñoz-Valle JF. Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review). *Int J Mol Med [Internet]*. 2011 Sep;28(3):283–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617842>
270. Booth SL, Centi A, Smith SR, Gundberg C. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. 2013 Jan 13;9(1):43–55. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2012.201>
271. Villafán-Bernal JR, Llamas-Covarrubias MA, Muñoz-Valle JF, Rivera-León EA, González-Hita ME, Bastidas-Ramírez BE, et al. A Cut-Point Value of Uncarboxylated to Carboxylated Index Is Associated With Glycemic Status Markers in Type 2 Diabetes. *J Investig Med [Internet]*. 2014 Jan 1;62(1):33–6. Available from: <http://jim.bmj.com/lookup/doi/10.2310/JIM.0000000000000015>
272. Qaradakh T, Gadanec LK, Tacey AB, Hare DL, Buxton BF, Apostolopoulos V, et al. The Effect of Recombinant Undercarboxylated Osteocalcin on Endothelial

- 
- Dysfunction. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019 Nov [cited 2019 Nov 14];105(5):546–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31485687>
273. Sadek NB, Gamal SM, Abouhoda BE, Rashed LA, Shawky HM, Gamal El-Din MM. The Potential Role of Undercarboxylated Osteocalcin Upregulation in Microvascular Insufficiency in a Rat Model of Diabetic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Sep 18;107424841987663. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1074248419876632>
274. Fernández-Real JM, Bulló M, Moreno-Navarrete JM, Ricart W, Ros E, Estruch R, et al. A Mediterranean Diet Enriched with Olive Oil Is Associated with Higher Serum Total Osteocalcin Levels in Elderly Men at High Cardiovascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 Jun 22];97(10):3792–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-2221>
275. Martineau P, Silva BC, Leslie WD. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2017 Dec;24(6):402–10. Available from: <http://journals.lww.com/01266029-201712000-00005>
276. Schwartz A V., Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older Women with Diabetes Have an Increased Risk of Fracture: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 Jan;86(1):32–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.86.1.7139>
277. 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(4):427–44.
278. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective Study of Diabetes and Risk of Hip Fracture: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 Jul 1;29(7):1573–8. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc06-0440>
279. Craig J V, Bunn DK, Hayhoe RP, Appleyard WO, Lenaghan EA, Welch AA. Relationship between the Mediterranean dietary pattern and musculoskeletal health in children, adolescents, and adults: systematic review and evidence map. *Nutr Rev* [Internet]. 2017 Oct 1;75(10):830–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29028268>
280. García-Gavilán JF, Bulló M, Canudas S, Martínez-González MA, Estruch R, Giardina S, et al. Extra virgin olive oil consumption reduces the risk of osteoporotic fractures in the PREDIMED trial. *Clin Nutr* [Internet]. 2018 Feb;37(1):329–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561417300067>

- 
281. Haring B, Crandall CJ, Wu C, LeBlanc ES, Shikany JM, Carbone L, et al. Dietary Patterns and Fractures in Postmenopausal Women. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 May 1;176(5):645. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2016.0482>
282. Jennings A, Cashman KD, Gillings R, Cassidy A, Tang J, Fraser W, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2018 Sep 1;108(3):633–40. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/108/3/633/5051862>
283. Romero Pérez A, Rivas Velasco A. Adherence to Mediterranean diet and bone health. *Nutr Hosp* [Internet]. 2014 May 1;29(5):989–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951976>
284. Trichopoulou A, Georgiou E, Bassiakos Y, Lipworth L, Lagiou P, Proukakis C, et al. Energy Intake and Monounsaturated Fat in Relation to Bone Mineral Density among Women and Men in Greece. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 1997 May;26(3):395–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743597901602>
285. Romero Pérez A, Rivas Velasco A. Adherence to Mediterranean diet and bone health. *Nutr Hosp*. 2014 May;29(5):989–96.
286. Garcia-Martinez O, Ruiz C, Gutierrez-Ibanez A, Illescas-Montes R, Melguizo-Rodriguez L. Benefits of Olive Oil Phenolic Compounds in Disease Prevention. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* [Internet]. 2018;18(4):333–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29437027>
287. Frost HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: A proposal. *Anat Rec*. 1987;219(1):1–9.
288. Zhao R, Zhao M, Xu Z. The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2015 May 21;26(5):1605–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-015-3034-0>
289. Jain RK, Vokes T. Physical activity as measured by accelerometer in NHANES 2005–2006 is associated with better bone density and trabecular bone score in older adults. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2019 Dec 2;14(1):29. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11657-019-0583-4>
290. Barzilay JI, Buzkova P, Cauley JA, Robbins JA, Fink HA, Mukamal KJ. The associations of subclinical atherosclerotic cardiovascular disease with hip fracture

- 
- risk and bone mineral density in elderly adults. *Osteoporos Int* [Internet]. 2018 Oct 21;29(10):2219–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-018-4611-9>
291. Chuang T-L, Lin J-W, Wang Y-F. Bone Mineral Density as a Predictor of Atherogenic Indexes of Cardiovascular Disease, Especially in Nonobese Adults. *Dis Markers* [Internet]. 2019 Sep 4;2019:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2019/1045098/>
292. Hyder JA, Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Association between systemic calcified atherosclerosis and bone density. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2007 May;80(5):301–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505774>
293. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2009 Sep;9(3):246–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19702934>
294. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic Calcification and the Risk of Osteoporosis and Fractures. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004 Sep;89(9):4246–53. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2003-030964>



---

ANEXO

OPEN

# Circulating Undercarboxylated Osteocalcin as Estimator of Cardiovascular and Type 2 Diabetes Risk in Metabolic Syndrome Patients

Blanca Riquelme-Gallego<sup>1,2,3,4</sup>, Laura García-Molina<sup>1,2,3,4</sup>, Naomi Cano-Ibáñez<sup>1,3,4</sup>, Guillermo Sánchez-Delgado<sup>5</sup>, Francisco Andújar-Vera<sup>2,3</sup>, Cristina García-Fontana<sup>2,3</sup>, Sheila González-Salvatierra<sup>2,3,6</sup>, Enrique García-Recio<sup>7</sup>, Virginia Martínez-Ruiz<sup>1,3,4</sup>, Aurora Bueno-Cavanillas<sup>1,3,4</sup>, Manuel Muñoz-Torres<sup>3,6,8,9\*</sup> & Beatriz García-Fontana<sup>3,8,9\*</sup>

Undercarboxylated osteocalcin (ucOC) could be a biomarker of glucose disturbances and cardiovascular risk. Our study aimed to determine the association between serum levels of ucOC and cardiovascular risk in metabolic syndrome (MetS) patients and to analyse its potential role as estimator of type 2 diabetes (T2D) risk in this population. This cross-sectional study included 235 patients with MetS, 53.2% women, aged 55–75 years. Circulating ucOC levels were measured by ELISA. Cardiovascular risk was determined as Z-score of the diagnostic criteria for MetS (CV-ZS). Linear regression model was performed to analyse the association between circulating ucOC and CV-ZS. A receiver operating curve (ROC) was performed to analyse the usefulness of ucOC as T2D risk estimator. Patients above the CV-ZS median showed significant lower ucOC levels. We found an inverse association between ucOC levels and CV-ZS in MetS patients without T2D. Patients with ucOC levels below the 25<sup>th</sup> percentile showed worse cardiometabolic profile and higher cardiovascular and T2D risk. The area under the curve performed better when ucOC levels were included along with the classic T2D risk factors. The measurement of circulating ucOC could be a useful tool to identify increased cardiovascular and T2D risk in MetS patients without T2D.

Current lifestyle is causing a remarkable increase in overweight up to epidemic numbers globally<sup>1</sup>. In Spain, over 60% of the adult population is overweight or obese<sup>2</sup>. According to this trend, an increase of 16% in the number of cases is estimated by 2030 associated with a 58% increase in direct healthcare costs<sup>3</sup>. A large body of evidence has shown that all-cause mortality, and especially cardiovascular-related mortality, is associated with an increased central adiposity and overweight<sup>4</sup>. Visceral obesity in conjunction with other disorders, such as dyslipidaemia, hypertension and fasting hyperglycaemia lead to the metabolic syndrome (MetS), conferring thus a larger risk of developing cardiovascular disease (CVD)<sup>5</sup>.

An association between osteoporosis, CVD and cardiovascular-related mortality has been reported<sup>6,7</sup>. The common risk factors involved in bone fragility and CVD could partially explain this association. Therefore, the

<sup>1</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain. <sup>2</sup>Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO), Granada, Spain. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, Spain. <sup>4</sup>CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain. <sup>5</sup>PROFITH "PRoMotingFITness and Health through physical activity" Research Group, Department of Physical Education and Sport, Faculty of Sport Sciences, University of Granada, Granada, Spain. <sup>6</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Granada, Granada, Spain. <sup>7</sup>Nursing Department, Faculty of Health Sciences, University of Granada, Granada, Spain. <sup>8</sup>Bone Metabolic Unit, Endocrinology and Nutrition Division, San Cecilio University Hospital, Granada, Spain. <sup>9</sup>CIBER of Fragility and Healthy Aging (CIBERFES), Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain. \*email: [mmt@mamuto.es](mailto:mmt@mamuto.es); [bgfontana@fibao.es](mailto:bgfontana@fibao.es)

imbalance between bone formation and resorption occurring in bone disorders could play a role in the development of vascular complications<sup>8</sup>. Recent data suggest an influence of bone metabolism on energy balance, which may be relevant for CVD<sup>9</sup>. In this regard, angiogenesis plays a major role in bone fracture healing and repair<sup>10</sup> and changes in the local vasculature are associated with the progression of numerous conditions affecting bone, such as osteoporosis, rheumatoid arthritis, bone cancer and metastasis<sup>11</sup>.

Bone-related proteins, such as osteocalcin (OC), are of special interest for the study of CVD. OC is a small non-collagenous protein of 49 amino acids produced exclusively by osteoblasts and it is one of the most abundant proteins in bone. OC has been classically linked to bone mineralisation<sup>12</sup>. Moreover, the role of OC as an endocrine hormone involved in the regulation of energy metabolism has been demonstrated *in vitro* and in animal models<sup>13</sup>. Most OC is incorporated into the extracellular bone matrix; however, its undercarboxylated fraction (ucOC) is released into the bloodstream. ucOC can act directly on pancreatic beta cells and on adipocytes, regulating insulin secretion and insulin sensitivity. These findings have assigned a new role to the bone as an endocrine organ with extra-skeletal functions<sup>14</sup>.

Several studies in humans have evaluated the relationship between circulating levels of total OC and impaired glucose metabolism<sup>15</sup>, pointing to OC as a marker that could predict changes in glucose homeostasis<sup>16</sup>.

Moreover, OC has been linked to atherosclerotic parameters, such as brachial-ankle pulse wave velocity and intima-media thickness in patients with T2D<sup>17</sup> and previous atherosclerotic disease<sup>8</sup>.

Despite the large evidence about OC as a metabolic regulator<sup>18–20</sup>, the involvement of ucOC in cardiovascular risk in MetS patients remains unclear. This occurs because most of the studies in this regard have analysed the relationship between ucOC and individual cardiovascular parameters. To date, no studies evaluating the role of ucOC serum levels as a potential biomarker of cardiovascular risk determined as a global score are available.

In this context, the aims of the present study were: 1. To determine the serum levels of ucOC in adults with MetS in order to analyse the association between ucOC and cardiovascular risk scores. 2. To provide information on the possible usefulness of circulating ucOC level as estimator of T2D risk in this population.

## Results

**Characteristics of the study population.** The clinical characteristics of the entire population according to the cardiovascular risk Z-score (CV-ZS) for 50<sup>th</sup> percentile (P50) are summarised in Table 1.

Both groups (<P50 CV-ZS and >P50 CV-ZS) were comparable in age and sex. As expected, the MetS patients with higher cardiovascular risk (>P50 CV-ZS) showed significantly worse cardiometabolic profile in terms of body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood pressure (BP), fasting plasma glucose (FPG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG) levels and glycated haemoglobin (HbA1c). In addition, these patients showed significantly lower serum levels of ucOC than the group with CV-ZS below P50.

Considering cardiovascular risk scores estimated by Framingham and REGICOR, we found significant differences between groups according to P50 of CV-ZS, finding a significant positive correlation between CV-ZS and Framingham and REGICOR scores (Fig. 1).

We found significantly higher percentage of patients with prevalent T2D in the group above P50 of CV-ZS than in the group below P50 of CV-ZS.

**Association between serum levels of ucOC and cardiovascular risk factors.** Our results showed a correlation between the logarithm of serum ucOC levels and sex ( $r = 0.191$ ,  $p = 0.004$ ). Women showed higher serum levels of ucOC than men ( $0.70 \pm 0.33$  ng/mL vs.  $0.57 \pm 0.33$  ng/mL,  $p = 0.004$ ). No association was found between ucOC levels and age ( $r = 0.041$ ,  $p = 0.535$ ).

When patients were further divided according to the presence of T2D, we found that serum ucOC levels were significantly lower in T2D patients than in MetS patients without T2D (Fig. 2A). To prevent possible biases in the results related to the potential influence of T2D on serum levels of ucOC, the group of patients with MetS without T2D was analysed separately. In these patients, those presenting a higher cardiovascular risk (>P50 CV-ZS) showed significantly lower levels of ucOC than the group with lower cardiovascular risk (Fig. 2B). This trend remained close to significance after sex adjustment ( $0.65 \pm 0.03$  ng/mL vs.  $0.75 \pm 0.03$  ng/mL;  $p = 0.074$ ).

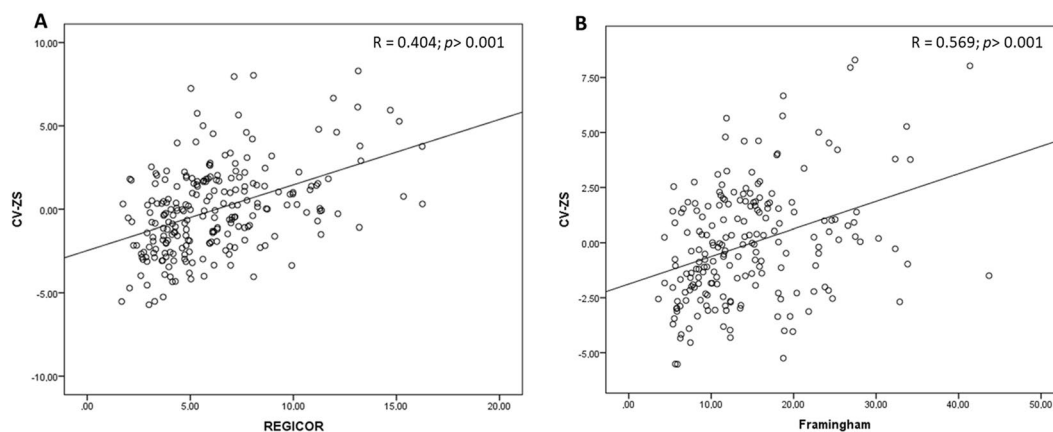
The association between circulating ucOC levels and cardiovascular risk factors showed a positive correlation between circulating levels of ucOC, HDL-C and total cholesterol and an inverse correlation between ucOC levels and WC, FPG, HbA1c and cardiovascular risk scores (CV-ZS, Framingham and REGICOR) in the entire sample. When T2D patients were excluded from the analysis, no association was found between ucOC and the variables related to glucose homeostasis (FPG and HbA1c). Nevertheless, the association between ucOC and WC, HDL-C, and cardiovascular risk scores remained significant (Table 2).

**Relationship between serum levels of ucOC and cardiovascular risk.** To determine the independent effect of circulating ucOC levels on cardiovascular risk expressed as CV-ZS (dependent variable), a multiple backward model of linear regression analysis was performed adjusting for the effect of cardiovascular risk-associated variables (age, sex, smoking status and sedentarism) and medication (hypolipidaemic, antidiabetic and antihypertensive drugs). These results showed that the only variables associated with CV-ZS were ucOC levels ( $B = -1.317$ ,  $[-2.417/-0.217]$ ,  $p = 0.019$ ) and hypolipidaemic drugs ( $B = -0.891$ ,  $[-1.613/-0.169]$ ,  $p = 0.016$ ), regardless of the effect of the other variables in MetS patients without T2D.

**Evaluation of cardiovascular risk factors according to the 25<sup>th</sup> and 50<sup>th</sup> percentiles of ucOC serum levels.** In order to establish the serum level of ucOC that determines significant differences in the metabolic profile and cardiovascular risk of the study population, MetS patients with and without T2D were divided into subgroups based on the percentiles of the ucOC levels. A comparative sex-adjustment study was performed according to the 25<sup>th</sup> and the 50<sup>th</sup> percentiles. Although statistically significant differences were found in some

	Total sample (N = 235)		<P50 CV-ZS (N = 117)		>P50 CV-ZS (N = 118)		p-value
Men/Women	111/124		52/65		65/59		0.394
Sedentarism (%)	44.7%		41.0%		48.3%		0.262
Current smoker (%)	11.1%		8.5%		13.6%		0.221
Presence of T2D (%)	22.6		11.2%		36.1%		<0.001
Antidiabetic drugs (%)	23		12.0%		33.9%		<0.001
Antihypertensive drugs (%)	75.3		70.1%		80.5%		0.064
Hypolipidaemic drugs (%)	37.4		41.9%		33.9%		0.207
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
Age (years)	63.9	4.9	64.4	4.8	63.6	4.9	0.211
BMI (m/kg <sup>2</sup> )	32.5	3.5	30.9	2.9	34.0	3.4	<0.001
WC (cm)	107.7	10.2	102.9	8.4	112.4	9.6	<0.001
Mean BP (mm Hg)	103.3	11.4	99.4	9.8	107.2	11.6	<0.001
FPG (mg/dL)	102.3	25.3	91.5	12.2	113.0	30.0	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	202.3	36.9	206.8	36.1	197.8	37.2	0.062
HDL cholesterol (mg/dL)	49.1	10.0	53.4	9.8	44.8	8.3	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	124.3	33.9	126.6	31.5	122.1	36.1	0.309
TG levels (mg/dL)	169.7	74.1	141.9	49.9	197.3	83.4	<0.001
HbA1c (%)	6.0	1.1	5.6	1.1	6.3	0.9	<0.001
ucOC (ng/mL)	5.9	5.1	6.9	6.0	4.9	3.7	0.004
Log ucOC (ng/mL)	0.6	0.3	0.7	0.3	0.6	0.3	<0.001
Framingham (%)	14.38	7.37	12.55	7.11	16.26	7.20	<0.001
REGICOR (%)	6.27	3.15	5.21	2.30	7.31	3.51	<0.001

**Table 1.** Anthropometric and biochemical parameters of the study population in the total sample according to P50 of CV-ZS. BMI: body mass index; WC: waist circumference; FPG: fasting plasma glucose; TG: triglyceride; T2D: type 2 diabetes; ucOC: undercarboxylated osteocalcin; CV-ZS: cardiovascular risk score. Data for continuous variables are expressed as mean  $\pm$  SD. Data for categorical variables are expressed as percentages. Comparison was performed between groups with CV-ZS below and above P50. Student's t test and  $\chi^2$  test were used for comparisons of continuous and categorical variables, respectively, between groups. Significance was set at  $p < 0.05$ .

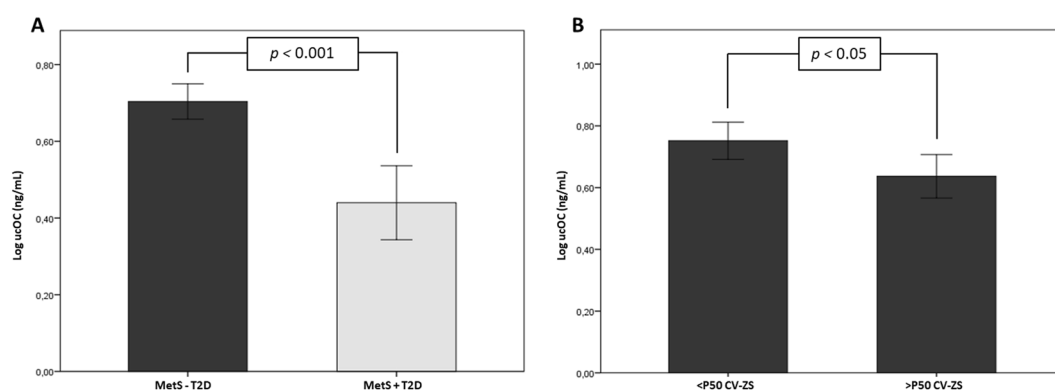


**Figure 1.** Scatter plots showing the correlation (Pearson's test) between CV-ZS and REGICOR score (A) and between CV-ZS and Framingham score (B) in MetS patients.

risk factors when study groups were divided according to the 50<sup>th</sup> percentile, the largest differences were found when the 25<sup>th</sup> percentile was considered in the whole sample. Therefore, MetS patients below 25<sup>th</sup> percentile of ucOC serum levels showed a significantly worse cardiometabolic profile and higher cardiovascular risk in terms of cardiovascular risk scores (CV-ZS, Framingham and REGICOR).

This trend of worse cardiometabolic profile associated with lower levels of ucOC was maintained in MetS patients without prevalent T2D. However, significant differences were found only between ucOC and HDL-C. In a similar way that with the entire population, patients below the 25<sup>th</sup> percentile of ucOC serum levels had significantly higher cardiovascular risk in terms of CV-ZS and REGICOR scores (Table 3).

**Usefulness of ucOC serum levels to estimate the T2D risk in MetS patients.** A logistic regression model was performed to assess the variables related to T2D risk in MetS patients. The independent variables included in the multiple logistic regression model were those anthropometric and biochemical variables



**Figure 2.** Bar graphs representing serum levels of ucOC in MetS patients with type 2 diabetes (+T2D) or without T2D (-T2D) (A) and in MetS patients without T2D based on the median distribution of CV-ZS (B). Data are represented as mean  $\pm$  95% confidence interval (CI). Student's t test was used for comparisons between groups. Significance was set at  $p < 0.05$ .

	Log ucOC Total sample		Log ucOC MetS -T2D	
	r	p	r	p
WC	-0.163	0.014	-0.169	0.026
HDL cholesterol	0.281	<0.001	0.295	<0.001
FPG	-0.186	0.005	-0.060	0.426
Total cholesterol	0.143	0.032	0.092	0.226
HbA1c	-0.153	0.040	0.035	0.676
CV-ZS	-0.225	0.001	-0.189	0.012
Framingham	-0.308	<0.001	-0.191	0.022
REGICOR	-0.192	0.004	-0.199	0.008

**Table 2.** Pearson correlation coefficients between serum levels cardiovascular risk factors and cardiovascular risk scores in the entire sample and in MetS patients without type 2 diabetes (-T2D). ucOC: undercarboxylated osteocalcin; WC: waist circumference; FPG: fasting plasma glucose; CV-ZS: cardiovascular risk score. Significance was set at  $p < 0.05$ .

biologically linked to T2D development (age, sex, sedentarism, HDL-C and LDL cholesterol, TG levels, FPG and WC), in addition to ucOC levels categorised by the 25<sup>th</sup> percentile cut-off point of the total sample (2.53 ng/ml). We found that the serum levels of ucOC were an independent estimator of T2D risk in patients with MetS (OR = 6.39, [2.51/16.27],  $p < 0.001$ ) in addition to FPG levels (OR = 1.08, [1.05/1.10],  $p < 0.001$ ).

A receiver operating curve (ROC) analysis was performed to assess the usefulness of serum levels of ucOC as a marker of T2D risk. Three different models were assessed. The first model included the main T2D risk factors (age, sex, WC, FPG, TG levels, HDL-C and LDL cholesterol) (Area under the curve (AUC) = 0.848;  $p < 0.001$ ). The second model included only the logarithm of serum levels of ucOC (AUC = 0.727;  $p < 0.001$ ). Finally, the model that combined serum levels of ucOC and T2D risk factors showed the highest AUC value (AUC = 0.894;  $p < 0.001$ ) (Fig. 3).

## Discussion

Our results show that ucOC serum levels are independently associated with cardiovascular risk determined as Z-score in MetS patients without prevalent T2D. We found that lower circulating levels of ucOC are related to worse metabolic profile and higher cardiovascular risk in MetS patients regardless of the presence of T2D. Furthermore, we found a relationship between serum levels of ucOC, sex, FPG and lipid profile in the whole population and with WC and HDL-C cholesterol in patients with MetS without T2D. Finally, serum levels of ucOC may act as an independent estimator of T2D risk in MetS patients.

The involvement of total OC and ucOC levels on energy metabolism and their close association with glucose and lipid metabolism has been largely studied<sup>21</sup>. Several studies described the inverse association between circulating OC and the presence of T2D<sup>16,22,23</sup>, insulin resistance<sup>24,25</sup>, and measures of adiposity<sup>26</sup>. Most of the studies in MetS patients outlined the decrease in total OC levels in MetS patients compared to healthy subjects<sup>18,27-29</sup>. Nevertheless, other authors found no differences in total OC levels in postmenopausal women diagnosed with MetS compared to those without MetS<sup>23</sup>. Regarding ucOC levels, few data are available in patients with MetS.

Our findings showed lower ucOC serum levels in MetS patients at higher cardiovascular risk, regardless of the presence of T2D. Among patients with MetS, those with prevalent T2D showed worse cardiometabolic profile and lower serum levels of ucOC. This finding is supported by validated cardiovascular risk scores, such as

Total sample	P25 of ucOC levels					P50 of ucOC levels				
	<2.53 ng/mL (n = 57)		≥2.53 ng/mL (n = 170)		p	<4.58 ng/mL (n = 114)		≥4.58 ng/mL (n = 113)		p
	mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD	
BMI	32.73	3.37	32.41	3.61	0.535	32.58	3.23	32.41	3.85	0.701
WC	109.78	9.80	106.88	10.27	0.260	108.77	10.01	106.44	10.31	0.353
mean BP	103.74	12.16	103.17	11.15	0.819	103.25	11.26	103.38	11.56	0.488
HDL cholesterol	45.35	7.79	50.76	10.28	<b>0.002</b>	47.31	9.13	51.52	10.39	<b>0.009</b>
FPG	111.63	34.29	99.05	20.86	<b>0.001</b>	106.11	28.16	98.27	21.76	<b>0.013</b>
TG	192.19	98.63	162.47	63.88	<b>0.008</b>	178.17	82.87	161.63	65.51	<b>0.090</b>
HbA1c	6.33	0.99	5.84	1.08	<b>0.006</b>	6.09	0.94	5.86	1.19	0.126
CV-ZS	1.06	3.38	-0.40	2.41	<b>0.000</b>	0.42	2.95	-0.49	2.47	<b>0.011</b>
Framingham	17.56	8.29	13.19	6.75	<b>0.001</b>	15.66	8.01	12.84	6.41	<b>0.015</b>
REGICOR	7.11	4.01	5.95	2.74	<b>0.055</b>	6.67	3.55	5.80	2.61	0.133
MetS - T2D group	P25 of ucOC levels					P50 of ucOC levels				
	<3.00 ng/mL (n = 44)		≥3.00 ng/mL (n = 131)		p	4.91 ng/mL (n = 88)		≤4.91 ng/mL (n = 87)		p
	mean	SD	mean	SD		mean	SD	mean	SD	
BMI	32.75	3.16	32.37	3.73	0.743	32.57	3.32	32.40	3.82	0.697
WC	109.79	9.81	106.51	10.26	0.277	108.50	9.75	106.49	10.70	0.959
mean BP	104.64	11.53	102.64	11.29	0.421	103.46	11.49	103.12	11.32	0.789
HDL cholesterol	45.92	7.86	51.16	10.49	<b>0.006</b>	47.73	9.24	51.53	10.52	<b>0.038</b>
FPG	109.54	31.18	98.52	21.14	0.509	105.29	27.02	98.29	22.79	0.167
TG	184.22	93.15	162.74	63.14	0.196	176.57	80.90	161.50	66.27	0.162
HbA1c	6.19	0.97	5.86	1.12	0.438	6.04	0.90	5.89	1.26	0.373
CV-ZS	0.96	3.15	-0.53	2.39	<b>0.010</b>	0.31	2.91	-0.47	2.49	<b>0.097</b>
Framingham	16.57	8.15	13.17	6.75	0.726	15.50	7.82	12.71	6.50	0.481
REGICOR	7.03	3.82	5.85	2.67	<b>0.029</b>	6.54	3.44	5.86	2.68	0.353

**Table 3.** Comparison of cardiovascular risk parameters according to the 25<sup>th</sup> and 50<sup>th</sup> percentiles (P25 and P50, respectively) of serum ucOC logarithm by sex-adjusted univariate analysis of variance. BMI: body mass index; WC: waist circumference; FPG: fasting plasma glucose; TG: triglyceride; ucOC: undercarboxylated osteocalcin; CV-ZS: cardiovascular risk score. Data for continuous variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD). Univariate analysis of variance using a general linear factorial model adjusted by sex was used for comparisons between quantitative variables. Significance was set at  $p < 0.05$ .

Framingham and REGICOR scores for the Spanish population, showing that patients above 50<sup>th</sup> percentile of cardiovascular risk scores had lower ucOC levels and more unfavourable biochemical and anthropometric profiles. In consistency with our results, recent studies have reported lower serum levels of ucOC in T2D patients than in healthy subjects<sup>30</sup> and lower in T2D patients with MetS than in those without MetS<sup>31</sup>.

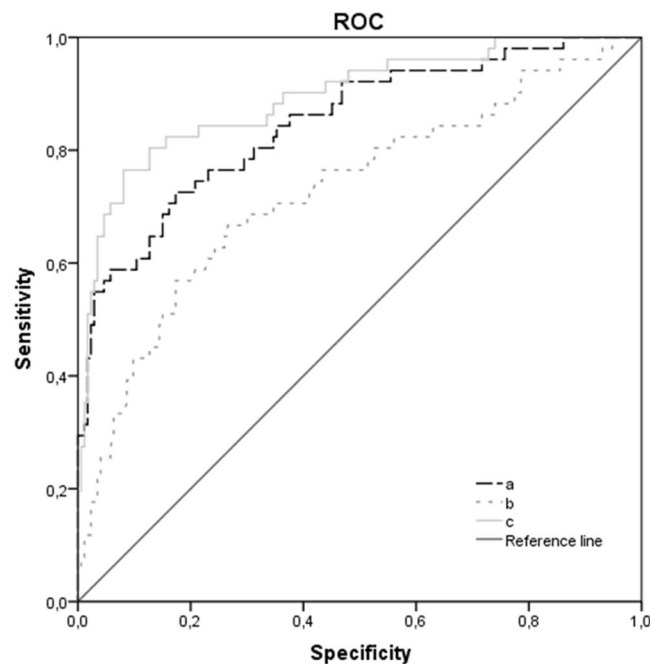
MetS diagnosis implies an increase in cardiovascular risk<sup>32</sup>. However, a high variability of cardiovascular risk is found among these patients. Thus, within the MetS population, some patients are metabolically “healthier” than those with more unfavourable analytical and anthropometric values who would have worse prognosis. This fact makes difficult to categorise the cardiovascular risk in MetS patients. Despite tools to estimate cardiovascular risk, such as Framingham or REGICOR scores, are available, both of them present some limitations, such as the non-inclusion of important risk parameters, such as WC, the variability of parameters included depending on the calculator used, the loss of cases due to the lack of qualifying options, or the subjectivity of patients, among others. Therefore, these tools have been used primarily for epidemiological studies. In this way, it would be very useful to have a tool based on the diagnostic criteria of MetS reflecting the “metabolic” cardiovascular risk regardless of the risk due to environmental factors, such as lifestyle and the current medication (“acquired” cardiovascular risk).

In this regard, we calculated a CV-ZS to homogenise and to stratify the cardiovascular risk in this population considering the risk factors for MetS diagnostic accepted by the US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)<sup>33</sup>. This score shows a close correlation with validated cardiovascular risk scores, such as Framingham and REGICOR.

The relationship between total OC levels and cardiovascular parameters has been previously explored showing an association between lower serum levels of OC and atherosclerotic parameters in patients with T2D<sup>8,34</sup> and myocardial infarction in young patients<sup>35</sup>, as well as a lower mortality rate associated with increased total OC levels<sup>36</sup>.

In the MetS population, some studies associate lower levels of total OC with cardiovascular risk parameters<sup>30,37,38</sup> and with abdominal aortic calcification in men<sup>39</sup>.

Although some studies have linked ucOC levels to the risk of MetS through its relationship with individual cardiovascular risk factors<sup>18,40–42</sup>; to date, no studies evaluating the role of circulating ucOC as estimator of generalised cardiovascular risk in MetS patients are available. Our results show that ucOC serum levels could be an important estimator affecting cardiovascular risk expressed as CV-ZS, after adjusting by lifestyle and medication-related variables, only in those MetS patients who do not meet T2D criteria. This result could be



**Figure 3.** ROC curve for the usefulness of ucOC level as an estimator of T2D in MetS patients. (a) age, sex, WC, FPG, TG levels, HDL and LDL cholesterol; AUC = 0.848;  $p < 0.001$ . (b) logarithm of ucOC serum levels; AUC = 0.727;  $p < 0.001$ . (c) age, sex, WC, FPG, TG levels, HDL and LDL cholesterol + log ucOC serum levels; AUC = 0.894;  $p < 0.001$ . T2D: type 2 diabetes; WC: waist circumference; FPG: fasting plasma glucose; TG: triglyceride; ROC: receiver operating curve; AUC: area under the curve.

explained because the presence of diabetes is one of the major determinants of cardiovascular risk rather than OC levels. In consistency with our results, some studies have shown that a higher ratio of circulating ucOC/OC was independently associated with lower incidence of myocardial infarction in older men<sup>43</sup>. Contrary to our results, a cross-sectional study including 162 Korean subjects showed a relationship between higher serum levels of ucOC and coronary artery calcification<sup>44</sup>. These differences could be due to the fact that their study population included also diabetic patients, but no adjustment for the presence of diabetes or any type of medication was performed.

The association between ucOC levels and cardiovascular risk could be explained, in part, by its relationship with some cardiovascular factors, such as WC, HDL-C, total cholesterol, FPG and HbA1c. In MetS patients without T2D, HDL-C was the main variable associated with serum ucOC levels. These relationships have been previously reported in other studies<sup>16,30,31</sup>. One of these studies suggested that higher levels of HDL-C could influence a higher OC production<sup>16</sup>. According to this, higher levels of ucOC found in MetS patients with lower CV-ZS could be related to higher levels of HDL-C.

Our results showed an association between serum levels of ucOC and sex, being these levels higher in women than men, in consistency with the previously reported<sup>45</sup>. However, the cause of this sex-based difference has not been explored yet. We suggest that higher ucOC levels found in women could be explained by the increase in bone resorption leading to bone loss during menopause. Bone degradation could increase serum levels of ucOC. An alternative hypothesis that we suggest states that increased levels of ucOC may act as a compensatory mechanism to restore bone homeostasis in postmenopausal women.

In contrast with the studies reporting an association between OC and ucOC levels and age<sup>46,47</sup>, we found no association in our study population, neither for men nor for women. Accordingly, De Pergola *et al.*, also found no association between serum levels of OC and age neither in obese nor in T2D patients<sup>16</sup>. The lack of association between ucOC levels and age could be due to the restricted inclusion criteria on age, since our study population aged 55–75 years.

Based on the inverse and independent association between serum ucOC levels and CV-ZS found in our study, we determined that MetS patients with serum ucOC values below 2.53 ng/mL would have a worse metabolic profile than those with levels above this cut-off point. This trend was maintained for the group of MetS patients without prevalent T2D, but significant differences were found only for HDL-C levels. As expected, all patients below this cut-off point had significantly higher cardiovascular risk in terms of CV-ZS and REGICOR related to lower ucOC levels, regardless of diabetes.

We suggest that the measurement of ucOC serum levels could be useful for the estimation of cardiovascular risk in MetS patients. Accordingly, Alfadda A. *et al.*<sup>31</sup> suggested that ucOC levels could play a role in the evaluation of the cardiovascular risk in patients with T2D due to the multiple associations found between ucOC levels and individual cardiovascular risk factors. However, this is the first study that determines a unified Z-score including the main cardiovascular risk factors to classify MetS patients according to their “metabolic” cardiovascular risk.

Additionally, MetS patients have a larger risk of developing T2D associated with their metabolic profile. The association between ucOC levels and glucose homeostasis is consistent and there is a large evidence reporting the role of ucOC as a regulator of glucose and energy metabolism<sup>48,49</sup>. Higher levels of this protein have been related to an improvement in insulin sensitivity and secretion due to the direct action of ucOC on adipocytes and  $\beta$ -cell mass<sup>50</sup>. As above mentioned, within a population of MetS patients, there are patients at higher risk than others to become diabetic patients depending on their metabolic profile. Considering ucOC levels as an independent variable in conjunction with biological variables related to T2D development, we found that the risk of T2D development in MetS patients with ucOC serum levels below 2.53 ng/mL was 6-fold higher than in those with serum levels of ucOC above this value. Our ROC curve analysis revealed that the inclusion of ucOC serum levels in addition to age and T2D-related variables, improves the prediction model for T2D risk in MetS patients. Similarly, to our results, Villafan-Bernal *et al.* used the ucOC/OC index to predict the probability of having T2D in a cohort of T2D patients and healthy subjects. Patients with ucOC/OC index below 0.31 had 12.6-fold increased probability of developing T2D than patients with higher index<sup>51</sup>. These findings strengthen our above-mentioned results, suggesting that serum levels of ucOC could be a potential biomarker to estimate cardiovascular and T2D risk in MetS patients. In addition, based on the aforementioned evidences, in the future, ucOC might become a therapeutic target to prevent cardiovascular events as reported by recent studies conducted in animal models<sup>52,53</sup>.

Our study has certain limitations. First, the cross-sectional design precludes any determination of causality in our findings. Second, we did not measure total OC, N-MID OC or other factors that could affect serum levels of ucOC, such as vitamins D and K, which would add valuable information to our results. Third, the collection of sedentary lifestyle data was recorded using a self-administered questionnaire, which implies the possibility of bias. Finally, since our study was conducted in a specific population of MetS patients, we cannot ascertain that the same results would be found in other ethnic or study groups.

The strengths of this study lie on the novel evaluation of cardiovascular risk in MetS patients using a global and unified score of accepted MetS risk factors, allowing thus a better characterisation of the cardiovascular risk in this heterogeneous population. In addition, we have considered potential confounders, such as the presence of T2D and the most commonly used medication in MetS patients.

To our knowledge, this is the first study showing a robust relationship between serum levels of ucOC and cardiovascular risk score. Moreover, the large sample size provides sufficient statistical power giving robustness to our results.

In summary, we suggest that circulating ucOC levels could be an estimator of the cardiovascular risk in MetS patients without T2D. In addition, lower serum levels of ucOC could contribute to T2D development. The measurement of circulating ucOC levels could become a strategy to identify MetS patients at high risk in order to establish preventive and therapeutic approaches. These findings break new ground for new research lines to evaluate the role of ucOC as a biomarker and as a potential therapeutic target, as well as the usefulness of CV-ZS in clinical practice in future longitudinal studies.

## Methods

**Study population.** A cross-sectional study was conducted in 235 patients with MetS, aged 55–75 years (53.2% women). All patients included were overweight or obese ( $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) and met at least three diagnostic criteria for MetS: high BP, impaired FPG level, high TG level, low HDL-C level and increased WC according to the definitions of the NCEP ATP III<sup>33</sup>. A total of 21.8% of the study patients had prevalent T2D, diagnosed according to the American Diabetes Association criteria.

From December 2014 to December 2016, patients were consecutively recruited at primary healthcare centres in Granada (Spain). All patients were Caucasian outpatients, and they did not present any prevalent cardiovascular disease, cancer, morbid obesity ( $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), and/or presence of bone diseases that could interfere with the study protocol. None of them had been treated with calcium or vitamin D supplements, hormone therapy, anti-osteoporotic drugs, steroids, vitamin K antagonists, thiazolidinediones, glucocorticoids or other medications that might affect bone metabolism.

The study was conducted with the approval of the ethics committee of the San Cecilio University Hospital of Granada and conformed to the principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients.

**Clinical and anthropometric evaluation.** Anthropometric data were collected according to standard procedures. The BMI was calculated using the Quetelet formula (weight in kilograms divided by the square of height in meters); WC was measured midway between the superior border of the iliac crest and the lowest rib. Systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were obtained using a standard mercury sphygmomanometer (12 cm long and 35 cm wide). The mean BP was calculated using the equation  $(2 \times \text{DBP} + \text{SBP})/3$ <sup>54</sup>.

Patients reported smoking status and level of physical activity by using a specific health questionnaire. Smoking status was categorised as non-smoker or current smoker. Physical activity was recorded using a specific questionnaire in which study patients reported how many hours used to spend on each activity throughout the day. Based on the results, the study sample was divided into two groups: sedentary (more than 7 hours sitting per day) and non-sedentary (less than 7 hours sitting per day).

**Biochemical measurements.** Blood samples were collected after an overnight fast. Conventional analyses of lipid profile (total cholesterol, HDL-C, LDL-cholesterol and TG level), FPG and glycated haemoglobin (HbA1c) were determined at the Clinical Analysis Unit of San Cecilio University Hospital of Granada. The levels of ucOC were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to the manufacturer's instructions (Takara Bio, Japan). All measurements were determined in duplicate at our laboratory. Precision testing was performed by the determination of intra-assay and inter-assay variations (6% and 10%, respectively), which were consistent with those reported by the manufacturer (5.21% and 8.33%, respectively).



**Calculation of cardiovascular risk scores.** A Z-score of the combined cardiovascular risk factors used for the diagnosis of MetS (CV-ZS) was calculated including WC, mean BP, HDL-C, TG levels, and FPG according to the NCEP ATP III. The Z-score of each cardiovascular risk factor was calculated using the mean and standard deviation (SD) by applying the equation  $(x - \text{mean}(x))/\text{SD}$ , being  $x$  the variable of interest. The mean-centring and SD normalisation were sex-specific for each variable. The CV-ZS was the average of the Z-scores of TG levels, FPG, WC, mean BP and the inverse Z-score of HDL-C<sup>55,56</sup>.

In order to correlate the CV-ZS with other validated cardiovascular risk scores, the Framingham and REGICOR (for Spanish population) scores were estimated according to the equation described by Wilson P.W. *et al.*<sup>57</sup> and through the online calculator available at [www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?158](http://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?158), respectively. Both scores include age, sex-adjusted cardiovascular risk variables (total cholesterol, HDL-C and SBP and DBP), and presence of diabetes and tobacco consumption (both variables collected using a questionnaire).

**Statistical analysis.** Analyses were performed using SPSS version 22.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL). Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  SD, and categorical variables were expressed as percentages. Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normality of the variables. A log transformation was performed for skewed variables. Comparisons of continuous variables among groups were performed using the unpaired Student's *t* test. When the comparison between groups required an adjustment by covariates, a univariate analysis of variance using a general linear factorial model was constructed. The  $\chi^2$  test was used to compare categorical variables between groups.

Associations between continuous variables were described by the Pearson's correlation coefficient. Multiple linear regression analysis was performed to identify the variables influencing cardiovascular risk (dependent variable). The independent variables used were those potentially related to cardiovascular risk, such as age, sex, smoking status, sedentarism and related medication (hypolipidaemic, antidiabetic and antihypertensive drugs).

In order to identify ucOC as an independent predictor of T2D, a multiple logistic regression model was performed. The usefulness of serum ucOC levels as a marker of T2D risk was analysed using a ROC curve. The AUC indicates the probability to predict an event. AUC values above 0.75 indicate a good predictive performance<sup>59</sup>.

Statistical significance was set at  $p < 0.05$  (two tailed) and  $p < 0.10$  for multiple linear regression analysis.

Received: 2 October 2019; Accepted: 14 January 2020;

Published online: 04 February 2020

## References

- Ng, M. *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **384**, 766–781 (2014).
- Gutiérrez-Fisac, J. L. *et al.* Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obes. Rev.* **13**, 388–392 (2012).
- Hernández, Á. *et al.* Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev. Española Cardiol.*, (English Ed.), <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.10.010> (2018).
- Berrington de Gonzalez, A. *et al.* Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N. Engl. J. Med.* **363**, 2211–2219 (2010).
- Gami, A. S. *et al.* Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49**, 403–414 (2007).
- Sambrook, P. N. *et al.* High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J. Bone Miner. Res.* **21**, 549–555 (2006).
- Van Der Klift, M. *et al.* Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* **30**, 643–8 (2002).
- Reyes-Garcia, R. *et al.* Relationship between serum levels of osteocalcin and atherosclerotic disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* **38**, 76–81 (2012).
- Farhat, G. N. *et al.* The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos. Int.* **18**, 999–1008 (2007).
- Beamer, B., Hettlich, C. & Lane, J. Vascular Endothelial Growth Factor: An Essential Component of Angiogenesis and Fracture Healing. *HSS J.* **6**, 85–94 (2010).
- Carulli, C., Innocenti, M. & Brandi, M. L. Bone Vascularization in Normal and Disease Conditions. *Front. Endocrinol. Lausanne.*, **4**, (2013).
- Seibel, M. J. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **32**, 83–113, vi–vii (2003).
- Zoch, M. L., Clemens, T. L. & Riddle, R. C. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone* **82**, 42–49 (2016).
- Lee, N. K. *et al.* Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell* **130**, 456–469 (2007).
- Kindblom, J. M. *et al.* Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J. Bone Miner. Res.* **24**, 785–91 (2009).
- De Pergola, G. *et al.* Independent Relationship of Osteocalcin Circulating Levels with Obesity, Type 2 Diabetes, Hypertension, and HDL Cholesterol. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* **16**, 270–275 (2016).
- Kanazawa, I. *et al.* Serum Osteocalcin Level Is Associated with Glucose Metabolism and Atherosclerosis Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 45–49 (2009).
- Garcia-Martin, A. *et al.* Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause* **18**, 537–541 (2011).
- Hwang, Y.-C., Jeong, I.-K., Ahn, K. J. & Chung, H. Y. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* **25**, 768–772 (2009).
- Bullo, M., Moreno-Navarrete, J. M., Fernandez-Real, J. M. & Salas-Salvado, J. Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin sensitivity and beta cell function in elderly men at high cardiovascular risk. *Am. J. Clin. Nutr.* **95**, 249–255 (2012).
- Liu, D.-M. *et al.* Association between osteocalcin and glucose metabolism: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.* **26**, 2823–2833 (2015).
- Kanazawa, I. *et al.* Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos. Int.* **22**, 187–194 (2011).
- Movahed, A. *et al.* Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. *J. Bone Miner. Metab.* **30**, 683–691 (2012).
- Kanazawa, I. *et al.* Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes. *Bone* **48**, 720–725 (2011).

25. Iki, M. *et al.* Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos. Int.* **23**, 761–770 (2012).
26. Pittas, A. G., Harris, S. S., Eliades, M., Stark, P. & Dawson-Hughes, B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 827–832 (2009).
27. Bae, S. J. *et al.* The association between serum osteocalcin levels and metabolic syndrome in Koreans. *Osteoporos. Int.* **22**, 2837–2846 (2011).
28. Saleem, U., Mosley, T. H. & Kullo, I. J. Serum Osteocalcin Is Associated With Measures of Insulin Resistance, Adipokine Levels, and the Presence of Metabolic Syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **30**, 1474–1478 (2010).
29. Lee, S. W., Jo, H. H., Kim, M. R., You, Y. O. & Kim, J. H. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women. *Gynecol. Endocrinol.* **28**, 472–477 (2012).
30. Sanchez-Enriquez, S. *et al.* Serum levels of undercarboxylated osteocalcin are related to cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and healthy subjects. *World J. Diabetes* **8**, 11 (2017).
31. Alfadda, A. A., Masood, A., Shaik, S. A., Dekhil, H. & Goran, M. Association between osteocalcin, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors: Role of total and undercarboxylated osteocalcin in patients with type 2 diabetes. *Int. J. Endocrinol.*, **2013** (2013).
32. Martínez-Larrad, M. T. *et al.* Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **114**, 23–31 (2016).
33. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **285**, 2486–97 (2001).
34. Ogawa-Furuya, N., Yamaguchi, T., Yamamoto, M., Kanazawa, I. & Sugimoto, T. Serum osteocalcin levels are inversely associated with abdominal aortic calcification in men with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos. Int.* **24**, 2223–2230 (2013).
35. Goliashch, G. *et al.* Markers of bone metabolism in premature myocardial infarction ( $\leq 40$  years of age). *Bone* **48**, 622–626 (2011).
36. Yeap, B. B. *et al.* Associations of total osteocalcin with all-cause and cardiovascular mortality in older men. The Health In Men Study. *Osteoporos. Int.* **23**, 599–606 (2012).
37. Tan, A. *et al.* Low serum osteocalcin level is a potential marker for metabolic syndrome: results from a Chinese male population survey. *Metabolism*. **60**, 1186–1192 (2011).
38. Yeap, B. B. *et al.* Reduced serum total osteocalcin is associated with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. *Eur. J. Endocrinol.* **163**, 265–272 (2010).
39. Bao, Y. *et al.* Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **75**, 196–201 (2011).
40. Prats-Puig, A. *et al.* Undercarboxylated osteocalcin relates to cardiovascular risk markers in offspring of families with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* **233**, 272–277 (2014).
41. Liu, J.-J. *et al.* Elevated undercarboxylated and reduced carboxylated osteocalcin are associated with metabolic syndrome in middle age Asian females. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **121**, 329–333 (2013).
42. Zanatta, L. C. B., Boguszewski, C. L., Borba, V. Z. C. & Moreira, C. A. Association between undercarboxylated osteocalcin, bone mineral density, and metabolic parameters in postmenopausal women. *Arch. Endocrinol. Metab.* **62**, 446–451 (2018).
43. Yeap, B. B. *et al.* Proportion of Undercarboxylated Osteocalcin and Serum P1NP Predict Incidence of Myocardial Infarction in Older Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 3934–3942 (2015).
44. Choi, B. *et al.* Coronary artery calcification is associated with high serum concentration of undercarboxylated osteocalcin in asymptomatic Korean men. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **83**, 320–326 (2015).
45. Levinger, I. *et al.* Multifaceted interaction of bone, muscle, lifestyle interventions and metabolic and cardiovascular disease: role of osteocalcin. *Osteoporos. Int.* **28**, 2265–2273 (2017).
46. Jung, K. Y. *et al.* Age- and sex-specific association of circulating osteocalcin with dynamic measures of glucose homeostasis. *Osteoporos. Int.* **27**, 1021–1029 (2016).
47. Nimptsch, K. *et al.* Determinants and correlates of serum undercarboxylated osteocalcin. *Ann. Nutr. Metab.* **51**, 563–570 (2007).
48. Razzaque, M. S. Osteocalcin: a pivotal mediator or an innocent bystander in energy metabolism? *Nephrol. Dial. Transplant* **26**, 42–5 (2011).
49. Villafán-Bernal, J. R., Sánchez-Enriquez, S. & Muñoz-Valle, J. F. Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review). *Int. J. Mol. Med.* **28**, 283–93 (2011).
50. Buday, B. *et al.* The role of osteocalcin in the connection of bone and glucose metabolism in humans. *Orv. Hetil.* **149**, 2453–2461 (2008).
51. Villafán-Bernal, J. R. *et al.* A Cut-Point Value of Uncarboxylated to Carboxylated Index Is Associated With Glycemic Status Markers in Type 2 Diabetes. *J. Investig. Med.* **62**, 33–36 (2014).
52. Qaradakhi, T. *et al.* The Effect of Recombinant Undercarboxylated Osteocalcin on Endothelial Dysfunction. *Calcif. Tissue Int.* **105**, 546–556 (2019).
53. Sadek, N. B. *et al.* The Potential Role of Undercarboxylated Osteocalcin Upregulation in Microvascular Insufficiency in a Rat Model of Diabetic Cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, <https://doi.org/10.1177/1074248419876632> (2019).
54. Benetos, A., Rudnichi, A., Safar, M. & Guize, L. *Pulse Pressure and Cardiovascular Mortality in Normotensive and Hypertensive Subjects*. <http://ahajournals.org> (1998).
55. Grøntved, A. *et al.* Muscle strength in youth and cardiovascular risk in young adulthood (the European Youth Heart Study). *Br. J. Sports Med.* **49**, 90–4 (2015).
56. Nyström, C. D. *et al.* Does Cardiorespiratory Fitness Attenuate the Adverse Effects of Severe/Morbid Obesity on Cardiometabolic Risk and Insulin Resistance in Children? A Pooled Analysis. *Diabetes Care* **40**, 1580–1587 (2017).
57. Wilson, P. W. F. *et al.* Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* **97**, 1837–1847 (1998).
58. Buitrago, F. *et al.* Original and REGICOR Framingham Functions in a Nondiabetic Population of a Spanish Health Care Center: A Validation Study. *Ann. Fam. Med.* **9**, 431–438 (2011).
59. David Clayton, M. H. *Statistical models in Epidemiology*. (1993).

## Acknowledgements

We acknowledge Nutraceutical Translations for English language editing of this manuscript. This work was supported by Junta de Andalucía grant (PI-0207-2016, 2016) and Instituto de Salud-Carlos III grants (PI18-00803, 2018; PI18-01235, 2018) co-funded by the European Regional Development Fund (FEDER).

## Author contributions

Study design: A.B.-C., M.M.-T., B.G.-F., G.S.-D.; Study conduct: B.R.-G., L.G.-M., N.C.-I., B.G.-F., C.G.-F., E.G.-R., S.G.-S.; Data collection: B.R.-G., L.G.-M., N.C.-I., V.M.-R. Data analysis: B.G.-F., B.R.-G., G.S.-D., F.A.-V., V.M.-R.; Data interpretation: B.R.-G., B.G.-F., A.B.-C., M.M.-T., G.S.-D., F.A.-V.; Drafting of the manuscript: B.R.-G., B.G.-F., C.G.-F., S.G.-S., E.G.-R.; Reviewing the manuscript and approving final version of manuscript: All Authors.

### Competing interests

The authors declare no competing interests.

### Additional information

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to M.M.-T. or B.G.-F.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020