

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**IMPORTANCIA DE LA
OSTEOPROTEGERINA EN LA
ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA Y
LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
DE PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2**



**Pedro Rozas Moreno
Granada, 2009**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Pedro Rozas Moreno
D.L.: 978-84-692-5114-0
ISBN: 978-84-692-5105-8

El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral ha sido realizado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario San Cecilio, Granada, bajo la dirección de los doctores D. Manuel E. Muñoz Torres y Dña. Rebeca Reyes García.

DIRECTORES:

M. Muñoz Torres

R. Reyes García

“A mi madre”

Hola madre, ya hemos llegado a un nuevo puerto, el viaje ha sido largo pero no he tenido más que seguir tu estrella. Siento tu sonrisa y tu felicidad tan cercana que sé que hoy te encuentras entre nosotros. Pronto partiremos de nuevo , en esta ocasión con otro destino y con un nuevo tripulante a bordo, sé que llegaremos con éxito porque tu luz fue y es tan intensa que no permite un resquicio de oscuridad en el camino.

“A Beatriz”

Por acompañarme en este viaje , por aguantarme y ayudarme, por hacerme reír y reflexionar, pero sobre todo porque a su lado soy cada día mejor persona.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento:

A mi padre y hermanos por su apoyo y comprensión en los buenos y malos momentos y por servirme de ejemplo de honestidad y nobleza en la vida.

Al Dr. Manolo Muñoz por descubrirme y hacerme partícipe de una parte fascinante de la medicina y por su visión crítica y constructiva de las cosas.

A la Dra. Rebeca Reyes por su inestimable ayuda en la realización de esta tesis y por su pragmatismo vital.

A la Dra. Arántzazu Sebastián y el Dr. Diego Fernández por los buenos momentos compartidos.

A la Dra. María Jesús Lara por su ayuda desinteresada para el desarrollo de este trabajo.

A Trini, por su buen humor y su disposición al trabajo contra viento y marea.

Al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico de Granada, por esos cuatro años de formación en muchos aspectos de la medicina, de la endocrinología y de la vida laboral.

Al resto de mis compañeros de trabajo en Granada, muy especialmente a los residentes y auxiliares que son alma del servicio.

A Juan y Constanza por su sabias directrices en la fase final de esta tesis

A la Fundación Hospital Clínico por la ayuda económica prestada para la lectura de la tesis.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
1.INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Diabetes Mellitus tipo 2.....	5
1.1.1. Definición.....	7
1.1.2. Epidemiología.....	8
1.1.3. Fisiopatología.....	9
1.1.3.1. Resistencia a la insulina.....	10
1.1.3.2. Alteración en la secreción de insulina.....	12
1.1.4. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.....	13
1.1.4.1. Epidemiología.....	13
1.1.4.2. Etiología de la ECV en la DM2.....	14
1.1.4.3. Patogenia de la enfermedad cardiovascular en la DM2...	20
1.1.5. Consecuencias socio sanitarias.....	21
1.1.5.1. Mortalidad por diabetes mellitus.....	21
1.1.5.2. Impacto económico de la ECV y la DM2.....	24
1.2. Osteoporosis.....	25
1.2.1. Definición.....	25
1.2.2. Clasificación.....	26
1.2.3. Epidemiología.....	28
1.2.4. Consecuencias socio sanitarias.....	30
1.2.5. Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas.....	32
1.2.5.1. Masa ósea.....	32
1.2.5.2. Presencia de fractura previa por fragilidad.....	32
1.2.5.3. Edad.....	32
1.2.5.4. Sexo.....	32
1.2.5.5. Bajo peso.....	33

1.2.5.6. Factores genéticos.....	33
1.2.5.7. Factores nutricionales y estilo de vida.....	33
1.2.5.8. Enfermedades con influencia sobre el hueso.....	34
1.2.5.9. Aplicaciones de factores de riesgo en la práctica clínica.....	35
1.2.6. Evaluación del paciente con osteoporosis.....	36
1.2.6.1. Evaluación clínica y determinaciones básicas.....	36
1.2.6.2. Determinación de marcadores de remodelado.....	37
1.2.6.3. Medición de masa ósea.....	38
1.2.6.4. Evaluación radiológica.....	39
1.2.7. Sistema OPG/RANKL.....	40
1.2.7.1. Descubrimiento y descripción del sistema OPG/RANKL.....	40
1.2.7.2. Regulación del sistema OPG/RANKL.....	42
1.2.7.3. Sistema OPG/RANKL: implicaciones óseas y extraóseas.....	45
1.3. Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis.....	50
1.3.1. Enfermedad cardiovascular y osteoporosis.....	50
1.3.1.1. Factores de riesgo comunes.....	51
1.3.1.2. Marcadores subrogados de ECV y osteoporosis.....	60
1.3.1.3. Eventos cardiovasculares y osteoporosis.....	61
1.3.2. Diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis y riesgo de fractura.....	65
1.3.2.1. DMO en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....	67
1.3.2.2. Riesgo de fracturas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....	67
1.3.2.3. Potenciales mecanismos patogénicos de la osteoporosis en la diabetes mellitus tipo 2	70

1.3.3. OPG y riesgo cardiovascular.....	72
1.3.3.1. OPG y calcificaciones vasculares.....	72
1.3.3.2. OPG y enfermedad cardiovascular.....	74
1.3.3.3. OPG y diabetes mellitus tipo 2.....	76
1.4. Justificación del estudio.....	78
2. OBJETIVOS.....	79
2.1. Objetivo general.....	81
2.2. Objetivos específicos.....	81
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	83
3.1. Población del estudio.....	85
3.2. Diseño del estudio.....	87
3.3. Variables del estudio.....	87
3.3.1. Variables clínico-demográficas.....	87
3.3.2. Variables analíticas.....	89
3.3.2.1. Marcadores de remodelado óseo.....	89
3.3.2.2. Marcadores de osteoclastogénesis	90
3.3.2.3. Determinaciones hormonales.....	90
3.3.2.4. Otras determinaciones.....	91
3.4. Técnicas radiológicas.....	92
3.4.1. Medición de masa ósea.....	92
3.4.2. Estudio radiológico	92
3.4.3. Determinación del Grosor de la íntima-media carotídeo...93	
3.5. Análisis Estadístico.....	93
4. RESULTADOS.....	95
4.1. Características de los grupos de estudio.....	97

4.2. Densidad mineral ósea.	100
4.3. Marcadores de remodelado y hormonas calciotropas	101
4.4. Osteoporosis y fractura vertebral.....	102
4.5. Osteoprotegerina.....	103
4.5.1. Niveles séricos de OPG en función del grupo de estudio...	103
4.5.2. Correlación de la OPG con la edad.....	105
4.5.3. OPG y parámetros de enfermedad ósea en el grupo de DM2.....	105
4.5.3.1. OPG y factores de riesgo de osteoporosis y fractura....	105
4.5.3.2. OPG y densidad mineral ósea.....	106
4.5.3.3. OPG y fracturas vertebrales.....	108
4.5.3.4. OPG, marcadores de remodelado y hormonas calciotropas.....	109
4.5.4. OPG y enfermedad vascular en pacientes con DM2.....	109
4.5.4.1. OPG y variables clínicas y antropométricas básicas.....	109
4.5.4.2. OPG y complicaciones microvasculares.. ..	111
4.5.4.3. OPG y factores de riesgo cardiovascular.....	113
4.5.4.4. OPG y Marcadores Subrogados de ECV.....	118
4.5.4.5. OPG y enfermedad cardiovascular.....	121
5. DISCUSIÓN.....	123
5.1. Niveles séricos de OPG en diabéticos y controles.....	125
5.2. Relación de la OPG con la edad y el sexo.....	127
5.3. OPG y parámetros de enfermedad ósea en el grupo de pacientes con DM2.....	128
5.4. OPG y Enfermedad Cardiovascular en pacientes con DM2...	131
5.4.1. OPG y variables clínicas y antropométricas básicas.....	131
5.4.2. OPG y complicaciones microvasculares.....	133
5.4.3. OPG y factores de riesgo cardiovascular.....	133
5.4.4. OPG y marcadores subrogados de ECV.....	135

5.5.5. OPG y presencia de enfermedad cardiovascular.....	136
6. CONCLUSIONES.....	139
7. RESUMEN.....	143
8. BIBLIOGRAFÍA.....	147
9. ACTIVIDAD CIENTÍFICA.....	193

ABREVIATURAS

ADA American Diabetes Association
ACV Accidente Cerebrovascular
AGL Ácidos Grasos Libre
C β Célula Beta Pancreática
C-HDL Colesterol de lipoproteína de alta densidad
C-LDL Colesterol de lipoproteína de baja densidad
CF Cuello femoral
CI Cardiopatía Isquémica
CL Columna lumbar
CT Cadera total
DE Desviación estándar
DM Diabetes mellitus
DM 1 Diabetes mellitus tipo 1
DM 2 Diabetes mellitus tipo 2
DMG Diabetes mellitus gestacional
DMO Densidad mineral ósea
DXA Densitometría dual rayos X
EAP Enfermedad Arterial Periférica
ECV Enfermedad Cardiovascular
EEUU Estados Unidos de América
EPOS European Prospective Osteoporosis Study
EVOS European Vertebral Osteoporosis Study
EU Unión Europea
FAo Fósforo alcalina ósea
FRCV Factores de riesgo cardiovascular
GIM Grosor íntima-media carotídeo
GLP-1 Glucagon like peptide-1

HTA Hipertensión arterial
IDF Internacional Diabetes Federation
IGF Factor de crecimiento similar a la insulina
IL-6 Interleucina 6
IMC Índice masa corporal
ISCD International Society for Clinical Densitometry
M-CSF Factor estimulante de macrófagos
MGP Proteína matricial Gla
MRO Marcadores de remodelado
NO Óxido nítrico
OC Osteocalcina
OMS Organización Mundial de la Salud
OPG Osteoprotegerina
OPN Osteopontina
OR Odds Ratio
PAI-1 Plasminogen activator inhibitors type1
PCR Proteína C reactiva
PTH Hormona paratiroidea
PTHi Hormona paratiroidea intacta
PTHrp Péptido relacionado con la hormona paratiroidea
RANK Receptor activador del nuclear factor kappa
RANKL Ligando del Receptor activador del nuclear factor kappa
RI Resistencia a la insulina
RR Riesgo relativo
SM Síndrome metabólico
SOF Study of Osteoporotic Fracturas
TAs Tensión arterial sistólica
TAd Tensión arterial diastólica
TG Triglicéridos

TGF β Factor de crecimiento transformante beta

TNF α Factor necrosis tumoral alfa

VSG Velocidad de sedimentación globular

1.INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la osteoporosis constituyen dos entidades con importantes repercusiones sociosanitarias a nivel mundial derivadas fundamentalmente de la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV) en la primera y de fractura por fragilidad en la segunda. Aunque tradicionalmente ambas enfermedades y sus complicaciones asociadas se habían considerado procesos independientes, en los últimos años ha despertado gran interés el estudio de los factores y mecanismos comunes entre ambas. En el apartado 1.1 y 1.2 de la introducción describimos las características básicas de la DM2 y la osteoporosis respectivamente para finalmente en el punto 1.3 analizar la relación conocida entre ambas enfermedades hasta la fecha.

1.1. Diabetes mellitus tipo 2

1.1.1. Definición

La Diabetes Mellitus (DM) constituye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. Se clasifica en base a su etiología y forma de presentación en: 1) Diabetes mellitus tipo 1 (DM1); 2) DM2 ; 3) Diabetes mellitus gestacional (DMG); 4) Otros tipos específicos. (*American Diabetes Association-ADA , 2009*).

1.1.2. Epidemiología

La *Internacional Diabetes Federation* (IDF) estimó el número de personas con diabetes a nivel mundial en el año 2007 en 246 millones, lo que suponía un 6% de la población adulta entre 20-79 años. La DM2 representa el 85-95 % del total de casos de diabetes en los países desarrollados, pudiendo ser este porcentaje incluso mayor en países en vías de desarrollo en los cuales el proceso de industrialización y occidentalización acelerado que les caracteriza condiciona una mayor prevalencia de la enfermedad. Así, el 80 % de la población diabética mundial vive en países en vías de desarrollo siendo la India y China los que albergan un mayor número de pacientes con 40,9 y 39,8 millones respectivamente. La República de Nauru y los Indios Pima son los que tienen mayores tasas de prevalencia ajustadas (> 20 %), por el contrario los países africanos, Ruanda y Burundi, representan la prevalencia más baja con un 1,1 y 1,3 % respectivamente. En Europa la prevalencia media de la enfermedad es de 8,4% con 634 millones de diabéticos entre la población de 20 a 79 años (*IDF, 2006.*).

En España ha habido un aumento progresivo en la prevalencia de DM2, desde el 5,5 % de los años 80 (*Franch J et al.,1992*) hasta el 12 % actual (*Pallarés-Carratalá V et al.,2006*), con una elevada proporción de DM desconocida que oscila entre el 30 y el 60%. La cifra más alta detectada en España y también en Europa corresponde al estudio de Guía (Islas Canarias) donde la prevalencia fue del 15,9% (*De Pablos PL et al.,2001*).

La incidencia de DM2 en España oscila entre de 8,2 y 10,8 casos /1000 personas/año (*Vazquez JA et al.,2000; Valdés S et al., 2007*) algo mayor que la publicada en los distintos estudios europeos (1,2-4,1 casos/1000 personas año). La población diabética española se caracteriza por una edad media al diagnóstico de 59 años, el 60 % son mujeres y el 70 % reside en áreas urbanas. Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de la DM2 en España son la edad avanzada (mayor de 60 años), historia familiar de diabetes, obesidad, hipertensión arterial y la tolerancia anormal a la glucosa, sin embargo el sexo no se ha mostrado uniformemente como factor de riesgo de diabetes (*Goday A et al.,2002*).

El incremento progresivo de la globalización y la industrialización predice un aumento dramático de la prevalencia de diabetes en las próximas décadas estimándose en un 7,3 % en el año 2025, lo que supondría 380 millones de personas afectadas de DM en todo el mundo (*IDF, 2006*).

1.1.3. Fisiopatología

La fisiopatología de la DM2 es compleja e implica la interacción de factores ambientales y genéticos. La DM2 tiene un fuerte componente genético de origen poligénico con una alta penetrancia en gemelos monocigóticos y un incremento del riesgo de 2 a 4 veces en familiares de primer grado (*Stumvoll M et al.,2005*). Por otro lado, la obesidad y el sedentarismo son los principales factores ambientales involucrados en su patogenia, la cual combina en grado variable la resistencia a la insulina (RI)

a nivel de los tejidos diana (músculo, hígado y tejido adiposo) y una relativa deficiencia de la misma por disfunción de la célula beta pancreática ($C\beta$). Aunque la RI es un hallazgo precoz y constante en la historia natural de la mayoría de los pacientes con DM2 la hiperglucemia sólo acontece en aquellos individuos donde aparece disfunción de la $C\beta$ (*DeFronzo RA., 1988*). A su vez la propia hiperglucemia y las alteraciones lipídicas asociadas a la diabetes agravan tanto la RI como la disfunción de la $C\beta$, creando un círculo vicioso que contribuye a un difícil control metabólico y a un curso progresivo de la enfermedad.

1.1.3.1. Resistencia a la insulina

En condiciones fisiológicas la homeostasis de la glucosa viene determinada por el equilibrio entre su producción hepática y la captación tisular de la misma, mediados ambos procesos de manera principal pero no exclusiva por la insulina. Los pacientes con DM2 muestran una resistencia a la acción de la insulina tanto en su efecto inhibitorio de la síntesis hepática como en el estímulo de la captación periférica de glucosa, lo que condiciona finalmente la aparición de hiperglucemia.

La patogenia de la RI es compleja y no del todo conocida. La obesidad es el principal factor ambiental involucrado en la aparición de la RI y se ha observado una relación directa entre ambas (*Berman DM et al., 2001*). Particularmente, la adiposidad central confiere un riesgo mayor ya que la grasa abdominal muestra mayor resistencia a los efectos antilipolíticos de

la insulina (*Mittelman SD et al., 2000*) y se asocia a una secreción alterada de diversas adipoquinas como la resistina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o la adiponectina que agravan la RI (*Artola S et al., 2006*). Por otro lado, el hecho de que familiares de primer grado, con normopeso, de pacientes con DM2 presenten RI implica cierto componente genético en el origen de la misma (*Lehtovirta M et al., 2000*) si bien, de forma global, los estudios genéticos llevados a cabo no han ofrecido datos concluyentes que permitan explicar la etiología de la RI en la mayoría de los sujetos con DM2 (*Zierath JR et al., 2000*).

Aunque las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los pacientes con DM2 son múltiples, el incremento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL) y su acúmulo a nivel muscular y hepático en forma de triglicéridos (TG) son los principales responsables de la aparición de la RI en ambos tejidos (*Kruszynska YT et al., 2002*). Los mecanismos exactos no son del todo bien conocidos pero parece ser que existe una alteración en la señalización de la insulina a nivel de posreceptor y que consiste en una menor asociación del sustrato del receptor de insulina tipo 1 y la fosfatidilinositol 3 quinasa lo que genera una disminución de la síntesis de glucógeno (*Virkamaki A et al., 1999*) y la inhibición del transporte y fosforilación de la glucosa (*Saltiel AR et al., 2001*).

Por otro lado y cumplimentando este efecto lipotóxico, la hiperglucemia per sé es capaz de generar RI mediante el acúmulo intracelular de glucosamina que interfiere en la translocación de los receptores de glucosa a la membrana celular disminuyendo la captación de la misma del torrente circulatorio (*Baron AD, 1995*).

1.1.3.2 Alteración en la secreción de insulina

Los sujetos con obesidad presentan un incremento de la masa de C β en respuesta a la RI, por el contrario, se ha descrito que la mayoría de los pacientes con DM2 desde fases iniciales de la enfermedad muestran una reducción entre el 20% y el 40% del volumen de C β (*Butler AE et al., 2002*). En el origen de esta disminución, aunque no está del todo aclarado, parece existir un balance neto negativo en la renovación de los islotes con una marcada reducción en la formación a partir de las células ductales exocrinas (*Janson J et al., 2002*) y un incremento en la apoptosis ocasionada por la hiperglucemia crónica, el exceso de AGL, el estrés oxidativo y las citoquinas proinflamatorias (*Rhodes CJ. et al., 2005*).

Además de este defecto cuantitativo de la C β existe otro cualitativo consistente en la pérdida de la primera fase de secreción de insulina (*Polonsky KS et al., 1996*), el cuál es parcialmente adquirido y mediado por la glucolipototoxicidad secundaria a la RI (*Poitout V et al., 2008*) y en el que también contribuye el déficit de GLP-1 (*glucagon like peptide-1*) presente en los pacientes con DM2 (*Ahren B et al., 1997*).

1.1.4. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular

1.1.4.1. Epidemiología

La ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los individuos con diabetes, los cuales tienen un riesgo de eventos cardiovasculares entre dos y cuatro veces mayor que la población no diabética (*Eckel RH et al., 2006*). En concreto, en la cardiopatía isquémica (CI), el riesgo de padecer un evento coronario en pacientes con DM2 sin enfermedad establecida es tan alto como el de los enfermos no diabéticos que han padecido previamente un infarto de miocardio (*Haffner SM et al., 1998*) por lo que en la actualidad la DM2 es considerada un “equivalente en riesgo” a la presencia de enfermedad cardiovascular clínica (*Third report of the National Cholesterol Education Program 2002*).

En España, en pacientes con DM2, la incidencia de CI oscila entre un 13-18% en varones y 15-16% en mujeres (*Tomás-Abadal L et al., 2001; Cañón-Barroso L et al., 2006; Jimeno-Mollet J et al., 2005*). Rius y colaboradores (2003) describieron una incidencia del 8% de accidente cerebrovascular (ACV) y un 4% de enfermedad arterial periférica (EAP). Globalmente, estos datos concuerdan con los resultados de un estudio de una cohorte multinacional de pacientes con DM2 (*Morrish NJ et al., 2001*). En lo que respecta a la prevalencia, varios estudios transversales han presentado estimaciones brutas de las complicaciones macrovasculares en España. En estos estudios se ha indicado una amplia gama de valores tanto para la EAP (5,6-24,5%), como para la CI (10,5-19,8%) y los ACV (3,3-11,8%) (*Bueno H et al., 2008*).

1.1.4.2. Etiología de la enfermedad cardiovascular en la DM2

La ECV de los pacientes con DM2 tiene un origen multifactorial y complejo, si bien, el binomio resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador median como nexo de unión en el efecto deletéreo de los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) presentes en la DM2. La interacción entre los FRCV clásicos o tradicionales como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la obesidad, con otros factores propios de la DM2, que se consideran como no clásicos justifican en su conjunto el exceso de riesgo cardiovascular presente en la DM2 (*Fonseca V et al., 2004*) (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Factores de riesgo cardiovascular en la DM2 (*Adaptado de Fonseca V et al., 2004*).

CLÁSICOS	NO CLÁSICOS
Hipertensión	Resistencia a la insulina-Hiperinsulinismo
Dislipidemia	Disfunción endotelial
Obesidad	Disminución de la Fibrinólisis
Tabaquismo	Estado proinflamatorio
Hº Familiar ECV precoz	Microalbuminuria
	Hiperhomocisteinemia
	Hiperglucemia/Hiperlipemia postprandial
	Aumento del GIM
	Calcificación vascular

A. FRCV clásicos

1. Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular (*Kanhan BB, 2000*) siendo la obesidad visceral y la RI asociada a ésta los principales predictores de la ECV en los sujetos obesos (*Abate N et al., 1996; Bansilal S et al., 2007*).

El mecanismo exacto por el que la grasa visceral media en la fisiopatología de la ECV de los pacientes con DM2 no es del todo bien conocido pero parece depender de la alteración en la secreción de diversas adipocinas y en la aparición de RI. Así, se ha observado que los niveles de las citoquinas proinflamatorias interleucina 6 (IL-6), TNF- α y proteína C reactiva (PCR) están elevadas en pacientes con obesidad visceral (*Berg AH et al., 2005*) considerándose esta última un marcador claramente establecido del riesgo cardiovascular (*Lemieux I et al., 2001*). Por otro lado, la producción de adiponectina, una citoquina con acciones antiinflamatorias y sensibilizantes de insulina, está reducida en los pacientes con obesidad visceral (*Cote M et al., 2005*).

2. Dislipemia

La dislipemia diabética es una agrupación compleja de alteraciones lipídicas y lipoproteicas potencialmente aterogénicas que comporta cambios tanto cuantitativos como cualitativos. Sus principales componentes son: aumento de los TG plasmáticos, concentración baja de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), predominio de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) pequeñas y densas y aumento de la

lipemia posprandial. Estas anomalías del metabolismo lipídico no son cambios aislados sino que están estrechamente relacionadas entre sí siendo la RI la base de los mecanismos fisiopatológicos de los mismos (*Taskinen MR, 2003*).

El incremento de los TG plasmáticos ocasiona la disminución de los niveles de C-HDL y las alteraciones del C-LDL. El colesterol HDL rico en triglicéridos se hidroliza fácilmente por el hígado generando partículas HDL más pequeñas y más fáciles de eliminar lo que da lugar a una reducción de la cantidad de partículas HDL circulantes (*Lamarche B et al., 1999*) siendo este hecho un factor de riesgo independiente de ECV (*Third report of the National Cholesterol Education Program, 2002*). Por un mecanismo similar el enriquecimiento en TG del C-LDL aumenta la acción de la lipasa hepática dando lugar a la formación de partículas pequeñas y densas (*Rainwater DL, 2000*). Éstas son más aterogénicas por que tienen un menor aclaramiento plasmático y una mayor facilidad para penetrar en la íntima arterial (*Chapman MJ et al., 1998*) y de unirse a los proteoglicanos induciendo su oxidación (*Chait A et al., 2000*).

A su vez, el tratamiento intensivo de la dislipemia ha demostrado un efecto beneficioso al reducir las mortalidad global un 12-40%, la cardiovascular 17-50% , los episodios coronarios 24-40% y los ictus 27-40% (*Sociedad Española de Diabetes, 2007*).

3. Hipertensión Arterial

La prevalencia de HTA en los pacientes con DM2 es el doble que en la población general (*Howard BV, 1996*) y constituye un factor de riesgo de enfermedad micro y macrovascular en el paciente diabético (*Epstein M et al., 1992*).

De nuevo, la RI interviene en la patogenia de la HTA en la DM2 por diversos mecanismos entre los que se incluyen una resistencia a la vasodilatación mediada por la insulina, una mayor sensibilidad a las sustancias vasoconstrictoras, la aparición de disfunción endotelial, una hiperactividad del sistema nervioso simpático, retención incrementada de sodio y una mayor proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular (*De Fronzo RA 1991*). A su vez, con frecuencia, los pacientes con DM2 presentan un patrón *non-dipper* de la tensión arterial (descenso de menos del 10% de la presión arterial durante la noche) lo que incrementa aún más el riesgo cardiovascular (*ADA 2004*).

Al igual que en la dislipemia, el tratamiento óptimo de la HTA es eficaz en la prevención vascular del sujeto diabético. Diferentes estudios han demostrado que el control estricto de la tensión arterial reduce la morbimortalidad cardiovascular entre un 32 y un 44%, la mortalidad relacionada con la diabetes en un 32%, el ictus en un 44% y las complicaciones microvasculares en un 37% (*Sociedad Española de Diabetes 2007*).

B. FRCV no clásicos

1. Disfunción endotelial

La alteración del funcionamiento normal del endotelio es un marcador de riesgo de ECV (*Vita JA et al., 2002*) y juega un papel principal en la patogénesis de la misma en la diabetes (*Calles-Escando J. et al., 2001*) donde está presente desde fases iniciales de la enfermedad en relación con la presencia de resistencia a la insulina (*Fonseca V et al., 2004*).

2. Estado protrombótico

Los pacientes con DM2 tienen una disminución de la capacidad fibrinolítica principalmente debido a un incremento del inhibidor del factor activador del plasminógeno (*plasminogen activator inhibitors type1- PAI-1*). La elevación del PAI-1 en sujetos con DM2 se ha asociado a un incremento de la ECV (*Haffner SM et al., 1999*).

3. Hiperglucemia postpandrial

La hiperglucemia postpandrial per sé es un factor de riesgo de enfermedad macrovascular ya que ocasiona un perfil lipoproteico más aterogénico, induce disfunción endotelial, aumenta el estrés oxidativo y genera un ambiente protrombótico y proinflamatorio (*Fonseca V et al., 2004*).

4. Microalbuminuria

La microalbuminuria es un indicador de disfunción vascular y un factor independiente de riesgo y mortalidad cardiovascular tanto en población diabética como no diabética (*Spoelstra-de M et al., 2001*). En la DM2 su aparición puede preceder y predecir el inicio de la enfermedad (*Mykkanen L et al., 1994*), se ha asociado a una mayor prevalencia de HTA y a su vez la tensión arterial sistólica (TAs) es un factor determinante en la progresión de la misma (*Laakso M et al., 1999*).

5. Anomalías de la pared vascular

El grosor íntima-media carotídeo (GIM) es un método validado y no invasivo que sirve como un buen predictor de ECV (*O'leary DH et al., 1999*). Los pacientes con DM2 tienen un mayor GIM y se ha observado una correlación directa con la RI (*Redberg RFM et al., 2002*).

6. Estado Proinflamatorio

Se han descrito numerosos reactantes de fase aguda como el TNF α , la IL-6 y la PCR que se relacionan con un riesgo cardiovascular aumentado (*Ross R, 1999*) siendo esta última un predictor de desarrollo de diabetes en pacientes de alto riesgo (*Pradhan AD et al., 2001*)

7. Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de ECV (*Christen WG et al., 2000*) y en pacientes con DM2 se ha asociado a un incremento de la mortalidad de origen cardiovascular (*Hoogeveen EK et al., 2000*).

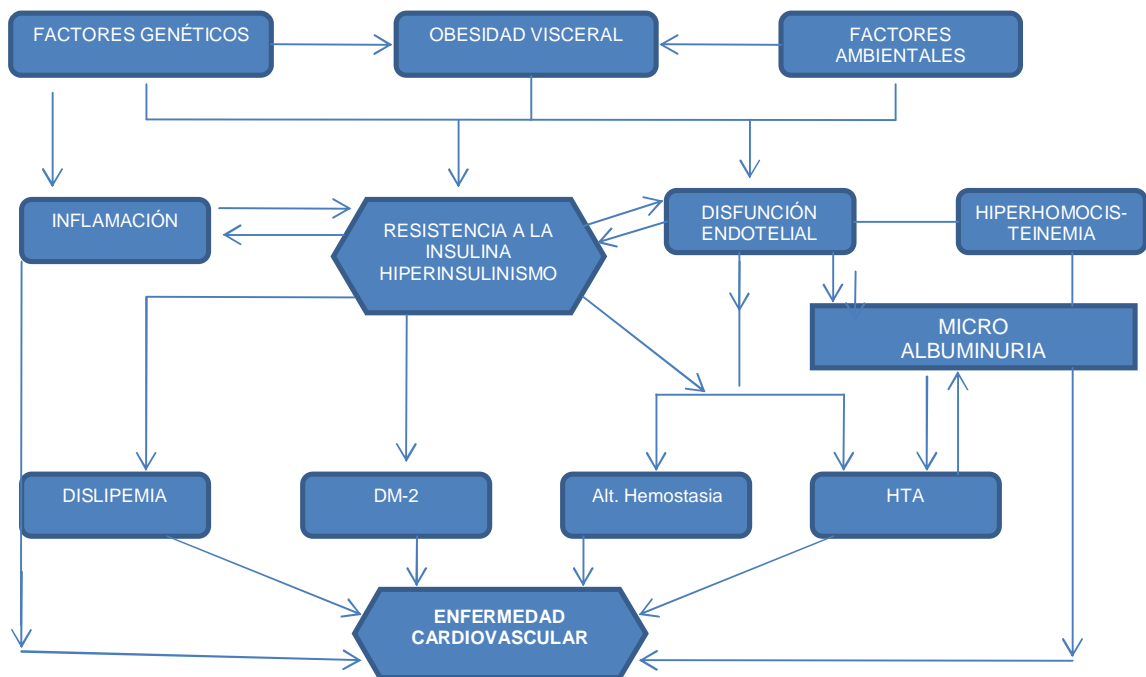
1.1.4.3. Patogenia de la ECV en la DM2

La ECV asociada a la DM2 se caracteriza por un proceso arterioesclerótico de inicio precoz, curso acelerado y afectación difusa (*Silva JA, 1995*). La arterioesclerosis se define como una enfermedad inflamatoria en la cuál mecanismos inmunes interactúan con factores de riesgo metabólicos para iniciar, propagar y activar lesiones en el árbol vascular (*Göran K. et al., 2005*). Aunque existen distintas teorías patogénicas sobre la arterioesclerosis parece ser que la disfunción endotelial, la modificación de la matriz extracelular, particularmente de los glicosaminoglicanos y el acúmulo de lipoproteínas aterogénicas desencadenan la respuesta inmuno-inflamatoria.

La RI juega un papel primordial en el inicio y en la progresión de la aterosclerosis ya que, aunque la vía del inositol 3 fosfato está disminuida en la totalidad de los estados de insulinresistencia, la vía mitogénica MAPK a nivel endotelial y de células musculares lisas permanece inalterada e incluso potenciada por el hiperinsulinismo compensador. El efecto resultante es la disminución de los efectos antiaterogénicos mediados por la insulina en virtud de la disminución de la síntesis del óxido nítrico (NO) y un aumento de los efectos proaterogénicos mediados por la vía MAPK (*Nigro J et al., 2006*).

En la Figura 1.1 se esquematiza la etiopatogenia de la ECV asociada a la DM2.

Figura 1.1 Etiopatogenia de la ECV en la DM2 (*Adaptado de Fonseca V et al., 2004*)



1.1.5. Consecuencias sociosanitarias

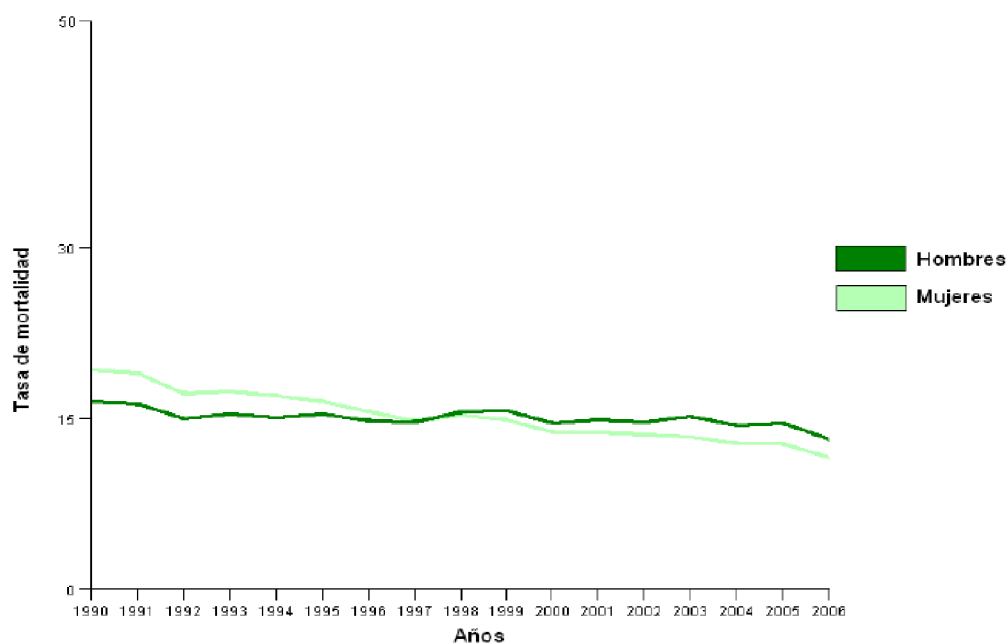
1.5.1. Mortalidad por diabetes mellitus

El Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo en un informe publicado en el 2006 puso de manifiesto la situación de la mortalidad por cáncer, ECV y diabetes mellitus en España (*Instituto de Información Sanitaria, Agencia de Calidad del Sistema Nacional de salud, Ministerio de Sanidad y Consumo 2006*).

En lo que respecta a la diabetes fue la causa del 2,6 % del total de fallecimientos ocurridos en el año 2006 en España, lo que supuso una tasa de mortalidad de 22,0 por 100.000 habitantes. En hombres, las defunciones por diabetes ese año representaron el 2% del total, lo que supuso una tasa de mortalidad de 17,6 por 100.000, mientras que en mujeres representaron el 3,3% y una tasa de mortalidad de 26,2 por 100.000. La tasa de mortalidad por diabetes mellitus en España es similar a la del conjunto de los países de la Unión Europea (UE).

Entre los años 1990 y 2006 el riesgo de mortalidad por diabetes en España descendió un 32 %. Este descenso fue mayor en las mujeres (40%) que en los hombres (20%) si bien la proporción de fallecimientos por diabetes se ha mantenido prácticamente estabilizada (alrededor de un 2,6% de las defunciones).

Figura 1.2 Tasa de mortalidad ajustada por edad por 100.000 habitantes por diabetes mellitus en hombres y en mujeres. España 1990-2006 (*Instituto de Información Sanitaria 2006*)



Por edades se observa un incremento notable en la proporción de fallecidos por diabetes con más de 74 años de edad, que pasó del 63% en 1990 al 78% en 2006 y un descenso del 47 % de la mortalidad prematura en menores de 75 años (32% en hombres y 61% en mujeres). A pesar de ello, la mortalidad prematura constituye todavía un importante problema de salud en los hombres representando el 33% de las defunciones por diabetes en el año 2006.

La mortalidad por diabetes mellitus en España presenta un patrón geográfico característico, con mayor mortalidad en el sur de la península, en Canarias y en las ciudades de Ceuta y Melilla y una mortalidad más baja en el norte peninsular y en la Comunidad de Madrid. (Figura 1.3)

Figura 1.3 Índice de mortalidad por diabetes mellitus según Comunidad Autónoma, España 2006. (Instituto de Información Sanitaria 2006)



1.5.2. Impacto económico de la ECV y la DM2

La ECV supuso un coste sanitario en la UE de aproximadamente 105.000 millones de euros en 2003 lo que equivale al 12% del gasto total de asistencia sanitaria y representa un coste per cápita de 230 euros al año . La enfermedad coronaria y el ictus representan casi la mitad del gasto de asistencia sanitaria derivado de la ECV (22% y 20%, respectivamente). El coste de la asistencia de pacientes hospitalizados motivado por la ECV ascendió a alrededor del 57% de dichos costes, mientras que el gasto farmacéutico supuso un 27% (*British Heart Foundation www.heartstats.org*). En España en el estudio CODE-2, el coste anual sanitario por paciente fue de 1.305,15 euros. De este coste el 28,6% (373,27 euros) estaba relacionado directamente con el control de la diabetes, el 30,51% (398,20 euros) con sus complicaciones El coste medio de un paciente sin complicaciones fue de 883 euros frente a 1.403 de un paciente con complicaciones microvasculares, 2.022 cuando existían complicaciones macrovasculares y 2.133 cuando coexistían ambos tipos de complicaciones (*Mata M et al., 2002*).

En su conjunto, estos datos muestran claramente la gran carga económica que supone la diabetes mellitus y la ECV asociada a ella.

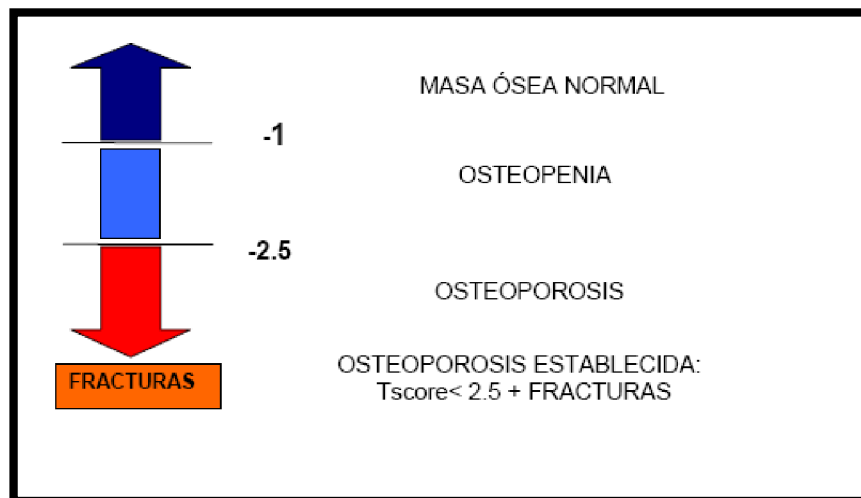
1.2. Osteoporosis

1.2.1 Definición

La osteoporosis se define como “una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a un riesgo aumentado de fractura” (*NIH Consensus, 2001*). La resistencia ósea refleja fundamentalmente la unión de densidad y calidad óseas. A su vez, el concepto de calidad pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la microarquitectura, el grado de recambio, acúmulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización (*NIH Consensus 2001; SEIOMM 2002*).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 unas definiciones basadas en mediciones de masa ósea en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca (*WHO Study Group, 1994*). Así, se establece como normal valores de densidad mineral ósea (DMO) superiores a -1 desviación estandar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (T score > -1); osteopenia valores de DMO entre -1 y $-2,5$ DE (T score entre -1 y $-2,5$); osteoporosis valores de DMO inferiores a $-2,5$ DE (T score inferior a $-2,5$) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas. Se considera el Z score en grupos de pacientes no incluidos en la definición (varones, niños y adultos jóvenes), que expresa la masa ósea en comparación a la esperada para igual edad y sexo (*Lewiecki EM et al., 2004*).

Figura 1.4: Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS.



1.2.2 Clasificación

La osteoporosis es una enfermedad de etiología multifactorial con herencia poligénica y múltiples factores ambientales involucrados en su etiopatogenia. Cualquier clasificación etiológica es por tanto artificiosa pero con fines prácticos se acepta clasificarla en dos grandes grupos: osteoporosis primaria y osteoporosis secundaria (Tabla 1.2) .

La primera engloba a la osteoporosis debida al envejecimiento (senil), la osteoporosis postmenopáusica y la osteoporosis idiopática en la que no se identifica causa. El conjunto de postmenopáusica y senil con frecuencia se denomina involutiva. (*González Macías J et al.,2004*). La osteoporosis secundaria se define como la causada o exacerbada por otros trastornos o exposición a medicamentos y afecta con más frecuencia a mujeres premenopáusicas y a varones (*Schneider A et al.,2001*) . Así, del 30 al 60% de la osteoporosis en el varón son de etiología secundaria siendo las más frecuentes el tratamiento con glucocorticoides, el consumo elevado de alcohol y el hipogonadismo (*Khosla S et al.,2008*). En mujeres pre y perimenopáusicas las causas secundarias representan el 50% de los casos

siendo las etiologías más frecuentes el déficit estrogénico , el uso de glucocorticoides, el hipertiroidismo y el tratamiento anticonvulsivante (*NIH Consensus, 2001*). Sin embargo las causas secundarias no se limitan a estos grupos sino que hasta el 30 % de las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tiene otros procesos que pueden haber contribuido a su pérdida ósea (*Orlic ZC et al., 1999*).

Tabla 1.2. Clasificación de la Osteoporosis (*Adaptado de González-Macías J et al., 2004*).

OSTEOPOROSIS PRIMARIA	OSTEOPOROSIS SECUNDARIA
<p>Involutiva</p> <ul style="list-style-type: none"> Postmenopáusica (Tipo I) Senil (Tipo II) <p>Idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> Juvenil Del Adulto joven 	<p>Endocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipertiroidismo Hiperparatiroidismo Hipercortisolismo Hipogonadismo Diabetes Mellitus <p>Hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Mieloma Múltiple Leucemia <p>Genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Osteogénesis Imperfecta Homocisteinuria <p>Fármacos</p>

	Glucocorticoides Heparina Antiestrógenos Inmovilización Otras: Artritis reumatoide
--	--

1.2.3 Epidemiología

La epidemiología de la osteoporosis varía en función del sexo , la edad, y el ámbito geográfico de estudio. En 1995 Melton y cols estimaron la prevalencia de osteoporosis según los criterios de la OMS en mujeres de raza blanca mayores de 50 años, siendo del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera o muñeca) y del 30% cuando se mide en todas ellas. La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años hasta una prevalencia superior al 80% para las mujeres con una edad superior a 80 años (*Rosen CJ et al., 2005*). En varones la prevalencia de osteoporosis en EEUU medida por DXA en una sólo localización varía entre 4-7% según utilizemos como punto de referencia la media de DMO de población juvenil femenina o masculina respectivamente (*NHANES III, 1997*)

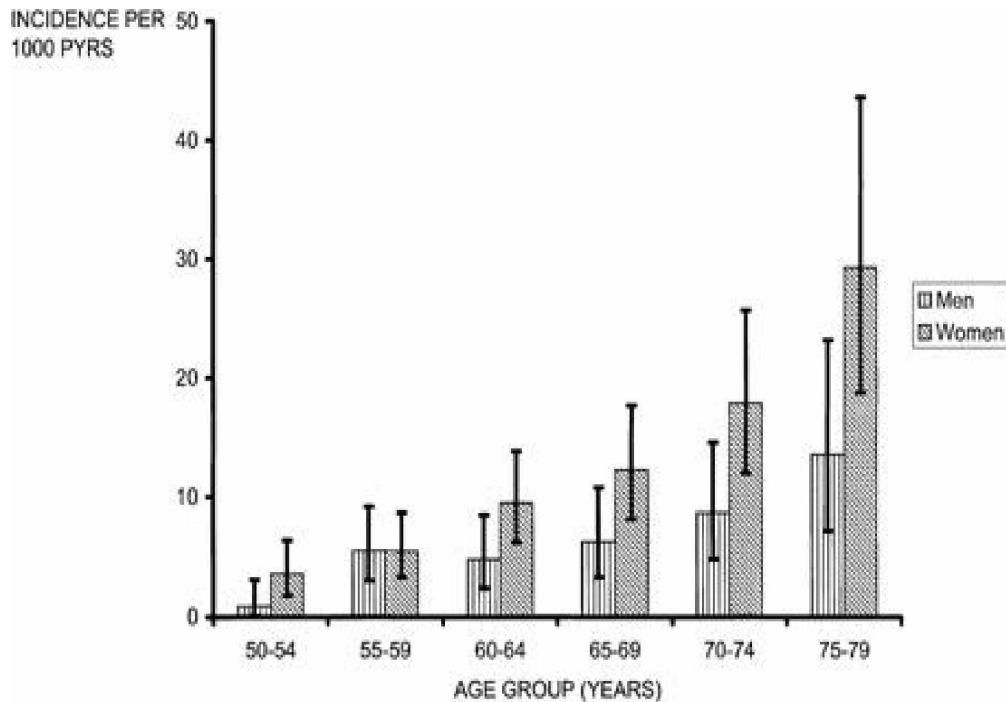
En España la prevalencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años se encuentra entre el 35 y 40% (*Muñoz-Torres M et al., 2003*) mientras que en varones es del 8,1% en mayores de 50 años (*Naves*

M et al., 2005) y asciende con la edad hasta el 11,3% en mayores de 70 años (*Diaz Curiel M, 1997*).

Las diferentes fracturas asociadas a la osteoporosis tienen una edad de presentación y factores de riesgo propios asociados. Así, por ejemplo, la fractura de tercio distal de radio es más frecuente en mujeres perimenopausicas y su incidencia aumenta rápidamente tras la menopausia para estabilizarse a los 65 años (*Honkanen RJ et al., 2000*). Por otro lado, la incidencia de fractura de cadera es muy variable según la población analizada, de manera que entre distintos países europeos difiere hasta 7 veces (*Johnell O et al., 2005*). Esta variabilidad se debe a los numerosos factores de riesgo predictores de fractura de cadera además de la DMO (*Kanis JA et al., 2003*).

La prevalencia de fractura vertebral está menos establecida debido a que no existe una definición universalmente aceptada y a que su presentación con frecuencia es asintomática. Entre un 20 y 25% de las mujeres mayores de 50 años presenta una fractura vertebral secundaria a osteoporosis según datos de estudios europeos (*Roy DK et al., 2003*). La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% en las de 75 años y 3% en las mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/ 1000 personas/año lo que equivale aproximadamente a la mitad del observado para mujeres (*Felsenberg et al., 2002*).

Figura 1.5. Incidencia de fractura vertebral en función de edad: Estudio EPOS (*Roy DK et al., 2003*).



1.2.4. Consecuencias sociosanitarias de la osteoporosis

La consecuencia más directa de la osteoporosis es el incremento de la incidencia de fracturas. Se definen como fracturas osteoporóticas aquellas que se localizan en zonas de baja DMO y que presentan una mayor incidencia en mayores de 50 años (*Kanis JA et al., 2008*), o bien aquellas que ocurren tras una caída desde la propia altura. La presencia de fracturas por fragilidad se asocia a un mayor riesgo de presentar nuevas fracturas osteoporóticas, así como a un incremento de la mortalidad y una disminución de la calidad de vida (*Kanis JA et al., 2008*).

En lo que respecta a la fractura vertebral datos recientes sugieren que la morbimortalidad asociada a la presencia de fractura vertebral ha podido ser infraestimada. Así, se ha observado que la reducción de la calidad de vida derivada de la presencia de fractura vertebral clínica es al menos tan importante como la de la fractura de cadera (*Johnell O, 2005; Fechtenbaum*

J et al., 2005) y que existe un aumento de la mortalidad asociada a la misma según muestran los estudios EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*) y SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) (*Hasserius R et al., 2003; Ensrud KE et al., 2000*).

La repercusión de la fractura de tercio distal del radio es menor (*Johnell O et al., 2004*) aunque hasta en un tercio de los casos permanecen secuelas en cuanto a grado de movilidad y fuerza. Por el contrario, el impacto sobre la calidad de vida de la fractura de cadera es considerable como consecuencia de la hospitalización, disminución de la capacidad física y de independencia para ciertas actividades. Además, entre el 10 y 20% de las mujeres mueren en el primer año tras una fractura de cadera, con un mayor riesgo inmediatamente tras la fractura y que decrece con el tiempo. En varones la morbimortalidad de la fractura de cadera es incluso mayor que en las mujeres ya que tienen el doble de riesgo de morir durante el ingreso, la mortalidad al año es de hasta un 35% (*Diamon TH et al., 1997*) y tienen menor probabilidad de ser autónomos (*Johnell O et al., 2006*). La mayor prevalencia de comorbilidades y la menor asistencia terapéutica observada en los varones con fractura de cadera justifican en parte este exceso de morbimortalidad.

1.2.5. Factores de riesgo de osteoporosis y fractura

La probabilidad individual de padecer una fractura osteoporótica está condicionada por múltiples factores y aunque se han descrito multitud de factores de riesgo de osteoporosis y fractura sólo algunos de ellos han demostrado plenamente su influencia como es el caso de la edad, el sexo, la DMO o la etnia, mientras que para otros factores los resultados procedentes de estudios epidemiológicos no son concluyentes.

1.2.5.1. Masa ósea

La masa ósea baja supone uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de fracturas por fragilidad. Numerosos estudios transversales y prospectivos indican que el riesgo de fractura aumenta entre 1.4 y 2.6 veces por cada DE que disminuye la DMO (*Rosen CJ et al., 2005*).

1 2.5.2. Presencia de fractura previa por fragilidad

Constituye el factor más importante del riesgo de fractura y en general aumenta al doble la posibilidad de una nueva fractura (*Johnell O et al., 2001*), aunque en el caso de la fractura vertebral la influencia es mayor con un aumento del riesgo entre 4 y 5 veces. Es importante destacar que el riesgo es mayor en los dos primeros años tras la fractura inicial (*Lindsay R et al., 2001; Van Staa TP et al., 2002*).

1.2.5.3. Edad

La edad contribuye al riesgo de fractura como un factor independiente de la DMO (*Kanis JA et al., 2002*) por lo que para cualquier valor de densidad mineral ósea el riesgo de fractura es mucho mayor para edades más avanzadas (*McClung MR et al., 2005*).

1.2.5.4. Sexo

Las mujeres presentan una mayor incidencia de osteoporosis y de fracturas asociadas. Esto es debido a varios factores entre los que se encuentran un

menor pico de masa ósea y el cese brusco de la actividad estrogénica tras la menopausia que ocasiona un marcado descenso de la masa ósea en los primeros años de postmenopausia (*Riggs BL et al., 2002*).

1.2.5.5. Bajo peso

Un IMC bajo es un factor de riesgo para la fractura de cadera, el riesgo es casi el doble si se comparan individuos con IMC de 25 kg/m² y 20 kg/m². Sin embargo, el valor del IMC para predecir fracturas disminuye de forma significativa cuando se ajusta por DMO (*De Laet C et al., 2005*).

1.2.5.6. Factores genéticos

La osteoporosis presenta un fuerte componente genético como se corroboran en estudios con gemelos. Así, el antecedente familiar de osteoporosis y fractura pueden condicionar un menor pico de masa ósea y un mayor riesgo de fractura. Aunque, numerosos genes han sido identificados como determinantes de la masa ósea, entre ellos los que codifican el receptor de la vitamina D (*Quesada JM et al., 2004*), receptor estrogénico y el colágeno tipo I (*Mezquita Raya et al., 2002*), no está establecida la contribución exacta de cada gen y la aplicación de estos datos en poblaciones distintas a las estudiadas (*Albagha OM et al., 2003*).

1.2.5.7. Factores nutricionales y estilo de vida

Se han descrito múltiples factores nutricionales que influyen tanto en la adquisición como en el mantenimiento de una adecuada masa ósea. Entre

todos ellos son de especial importancia, el calcio y la vitamina D. Así, se ha descrito que son necesarios niveles de vitamina D superiores a 30 ng/ml (*Holick MF et al., 2006*) para evitar el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y mantener un adecuado balance muscular (*Bischoff-Ferrari HA et al., 2004*).

El estudio global de diez cohortes a nivel mundial identifican al tabaco como un factor de riesgo de osteoporosis y fractura (*Kanis JA et al., 2005*). El hecho de ser fumador activo supone un riesgo relativo de fractura de 1.13 tras ajustar por DMO, especialmente para fractura de cadera (RR 1.6). Los efectos del consumo de alcohol sobre masa ósea y riesgo de fracturas no habían sido determinados de forma concluyente. Varios estudios prospectivos han demostrado que existe una asociación no lineal entre ingesta de alcohol y riesgo de fractura, de forma que la ingesta superior a dos unidades conlleva un aumento del riesgo de fractura (RR 1.38) con especial influencia sobre la fractura de cadera (RR 1.68) (*Kanis JA et al., 2005*).

1.2.5.8. Enfermedades con influencia sobre el hueso.

De manera consistente se han identificado diversas endocrinopatías relacionadas con alteraciones en la masa ósea. Las más importantes el hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, el hipercortisolismo (tanto endógeno como exógeno) y la diabetes. Otras enfermedades no endocrinas con influencia sobre la masa ósea son las hepatopatías, mieloma múltiple, y enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide. Diversos tratamientos de amplio uso ejercen un efecto negativo sobre la masa ósea que conlleva un aumento del riesgo de fractura, entre ellos se encuentran

los corticoides (*Steinbuch M et., 2004*), inmunosupresores, anticonvulsivantes y citostáticos.

1.2.5.9. Aplicación de los factores de riesgo en la práctica clínica.

La mayoría de los factores de riesgo clínicos, usados de forma individual, tienen una escasa sensibilidad y especificidad en la predicción de baja masa ósea o del riesgo de fractura por lo que el objetivo es determinar en que medida aumenta el riesgo de fractura cuando se combinan varios factores de riesgo para lo cual se han desarrollado diversos modelos que permiten calcular el riesgo de fractura a 10 años.

Recientemente la OMS ha desarrollado la herramienta FRAX[®] para evaluar el riesgo de fractura (*Kanis JA et al.,2008*). Se basa en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la DMO del cuello femoral. Los modelos FRAX[®] se han desarrollado a partir del estudio de grupos poblacionales de Europa, América del Norte, Asia y Australia. Los algoritmos de FRAX[®] calculan la probabilidad de fractura de cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes a 10 años (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera u hombro).

Figura 1.6 Herramienta de evaluación del riesgo de fractura para España
www.shef.ac.uk/FRAX/tool

FRAX [®] Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

INICIO Herramienta de Cálculo Tablas Preguntas Más Frecuentes Referencias Seleccione una lengua ▼

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

 País: **España** Nombre/ID: **Acerca de los factores de riesgo:** 

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
 Edad: Fecha de Nacimiento: A M D

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura Previa No Sí

6. Padres con fractura de cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis Secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral (g/cm²)
 Seleccione DXA ▼

Weight Conversion:
 pound:

Height Conversion:
 Inch:

1.2.6. Evaluación del paciente con osteoporosis

1.2.6.1. Evaluación clínica y determinaciones básicas

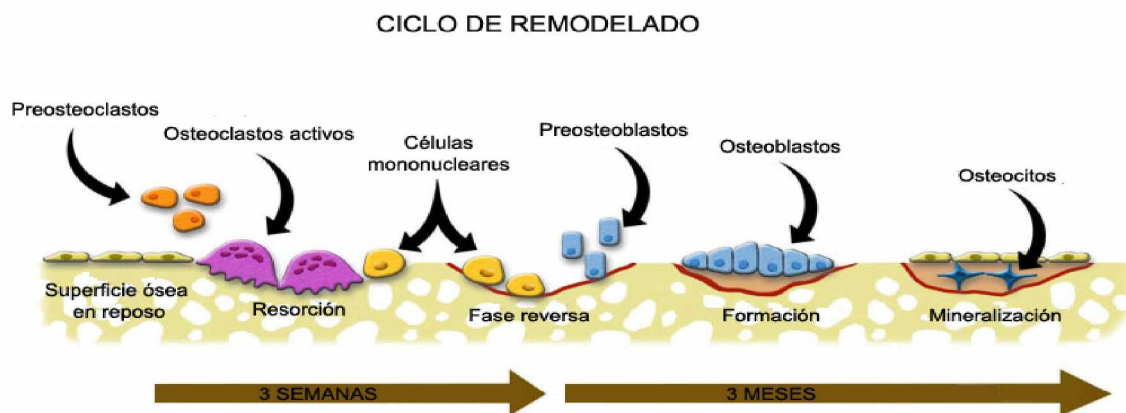
La anamnesis del paciente que acude para valoración de osteoporosis debe incluir los siguientes aspectos: historia clínica que incluya los antecedentes hormonales y reproductivos (menarquia, menopausia, nº de hijos); exploración física completa; hábitos tóxicos y encuesta dietética dirigida a

consumo de calcio y vitamina D. Por otro lado la realización de las siguientes determinaciones permiten excluir causas secundarias de osteoporosis: hemograma con VSG, bioquímica básica incluyendo función renal, hepática y calcemia, función tiroidea, niveles de 25 OH vitamina D y PTH-i.

1.2.6.2. Determinación de marcadores de remodelado

El hueso es un tejido metabólicamente activo que sufre un continuo proceso de remodelado que tiene lugar en las unidades básicas de remodelado (*Jilka RL, 2003*). El remodelado óseo consta de cuatro fases sucesivas: activación, resorción, inversión y formación (Figura 1.7).

Figura 1.7: Esquema del ciclo de remodelado.



El proceso de resorción ósea origina la liberación de su contenido mineral y la degradación de la matriz proteica. De igual forma, en la síntesis y mineralización del tejido óseo se liberan sustancias enzimáticas y fragmentos derivados del procesamiento del colágeno que son integrados al torrente circulatorio y pueden ser determinados como índices de remodelado óseo.

Los marcadores de remodelado (MRO) incluyen enzimas y péptidos no enzimáticos, y se clasifican en función de la fase que representan, aunque algunos pueden ser reflejo tanto de la fase de formación como de la resorción debido al fenómeno de acoplamiento (Tabla 1.3). Su determinación es sencilla y utilizados de manera correcta son una herramienta útil en la valoración y monitorización de la osteoporosis (Bonnick SL et al., 2006).

Tabla 1.3. Marcadores de remodelado más frecuentemente usados en la clínica.

Marcadores de formación:	Marcadores de resorción:
Fosfatasa alcalina total	Piridolina y Deoxipiridolina (PYD, DPD)
Fosfatasa alcalina ósea (BSAP)	Telopéptidos amino y carboxiterminales del procolágeno tipo I (CTX, NTX)
Osteocalcina (OC)	Fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP)
Propéptidos amino y carboxi terminales del procolágeno tipo I (PICP, PINP)	

1.2.6.3. Medición de masa ósea

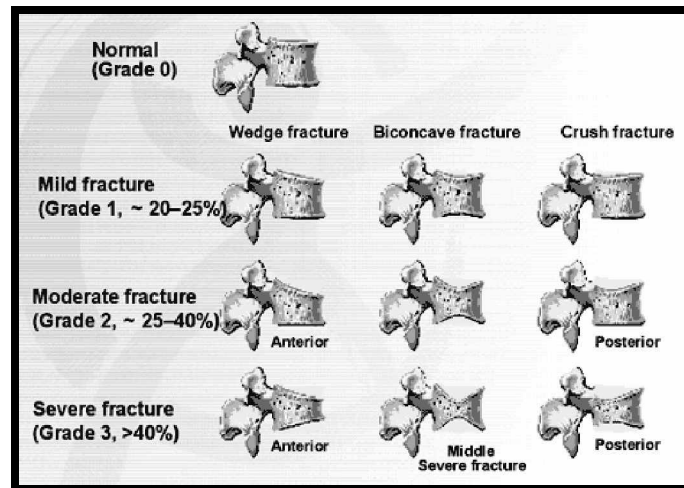
Existen varios métodos disponibles para la medición de la DMO, de los cuales el patrón oro es la absorciometría dual de rayos X (DXA). La medición de la DMO por densitometría permite establecer la presencia de osteoporosis en función de los criterios de la OMS. En la práctica clínica diaria suele realizarse en dos localizaciones, columna lumbar y fémur

proximal. La medición en columna vertebral analiza las vértebras L1 a L4 lumbares y refleja fundamentalmente el hueso trabecular. A nivel de fémur proximal se consideran a su vez varias regiones: cuello femoral, trocánter, triangulo de Ward y cadera total. Con fines diagnósticos se utilizan los valores en cuello femoral y cadera total ya que las otras dos medidas tienen menor precisión (*SEIOMM* , 2008).

1.2.6.4. Evaluación radiológica

La radiología simple no es un buen método diagnóstico de osteoporosis por su escasa precisión. Sin embargo es importante la realización de radiografías de columna ya que permite detectar la presencia de fracturas vertebrales asociadas que por su carácter asintomático hayan pasado desapercibidas. Las fracturas vertebrales pueden ser bicóncavas, en cuña o por aplastamiento. El método de Genant clasifica las deformidades vertebrales en cuatro grados (*Van Kuijk C, Genant HK* , 1995) (Figura 1.8).

Figura 1.8: Clasificación de la fractura vertebral: Criterios de Genant.



1.2.7. Sistema OPG/RANKL.

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los factores que intervienen en la regulación del proceso de remodelado, a pesar de lo cual quedan por aclarar muchos aspectos. Su regulación es compleja ya que integra diversos estímulos como son factores mecánicos, hormonales, citoquinas y factores de crecimiento.

1.2.7.1. Descubrimiento y descripción del sistema OPG/RANKL.

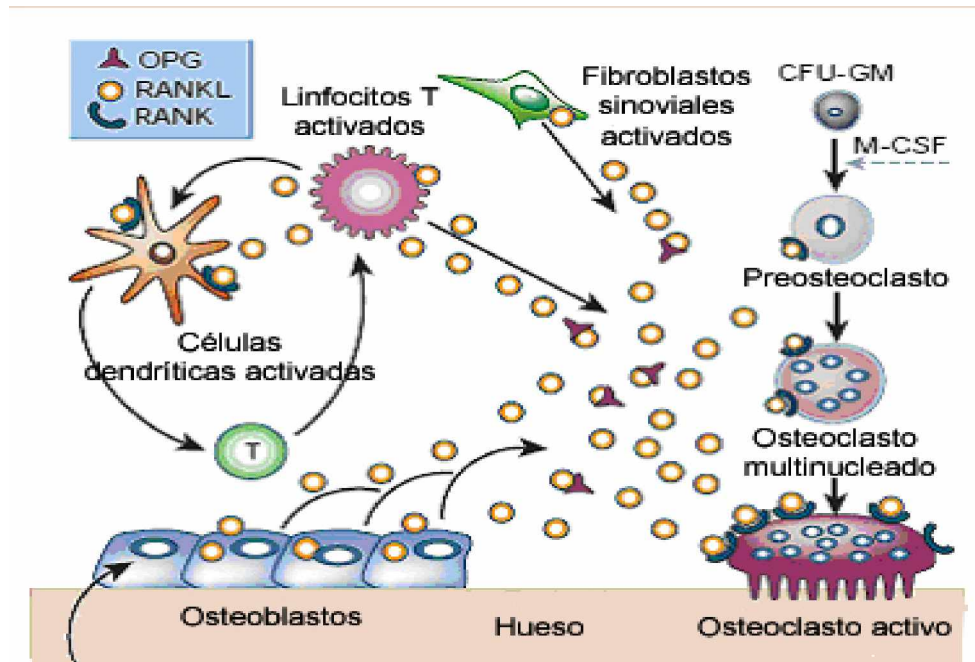
El descubrimiento del sistema OPG-RANKL ha supuesto un gran avance en el conocimiento de los mecanismos de señalización entre los principales tipos celulares del tejido óseo, osteoblastos y osteoclastos. En 1997 tres grupos de investigación diferentes descubren la molécula de osteoprotegerina, OPG (*Simonet WS et al.,1997; Tsuda E et al.,1997; Yasuda H et al.,1998*). Distintos tejidos (sistema cardiovascular, pulmón, intestino, riñón) y tipos celulares (células hematopoyéticas y del sistema inmune) entre ellos los osteoblastos producen OPG, que es secretada como un receptor soluble, mientras que las células dendríticas expresan una forma celular.

El descubrimiento del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) fue posterior al de la OPG. Esta molécula pertenece a la superfamilia de los receptores TNF. Diversos tipos celulares expresan RANKL, entre ellos los osteoblastos, células del estroma, células endoteliales y del sistema inmune. La forma celular es la más abundante, aunque también existe una forma soluble resultado de la excisión de un dominio por una proteasa. Los efectos de RANKL son mediados por RANK, receptor de membrana altamente específico expresado por osteoclastos, células B y T.

Son clásicos ya los estudios en ratones que ayudaron a comprender la función del sistema OPG-RANKL. Los ratones *knockout* para OPG desarrollaban una osteoporosis grave, mientras que la sobreexpresión de OPG en ratones transgénicos producía osteopetrosis (*Tsuda E et al., 1997*). A su vez, la ausencia de RANKL en ratones producía osteopetrosis, alteración de la dentición por ausencia de osteoclastos maduros, ausencia de ganglios linfáticos y deficiencia de linfocitos B y T mientras que la administración de RANKL en su forma soluble se acompañaba de un aumento de la actividad osteoclástica, osteoporosis e hipercalcemia.

Hoy en día sabemos que el RANKL es el factor crítico para la diferenciación osteoclástica, y en presencia del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) se une a RANK y promueve la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos, así como su adherencia a la superficie ósea (*Hofbauer LJ et al., 2001*). Por el contrario, la OPG se une a RANKL neutralizándolo y como resultado inhibe la osteoclastogénesis y la actividad osteoclástica, a la vez que induce la apoptosis de los osteoclastos. (Figura 1.9).

Figura 1.9. Sistema OPG/RANKL/RANK (Adaptado de Boyle WJ 2003).



Por lo tanto del equilibrio entre la expresión de OPG y RANKL depende la diferenciación y activación de los osteoclastos, por lo que constituyen factores reguladores críticos en el metabolismo óseo.

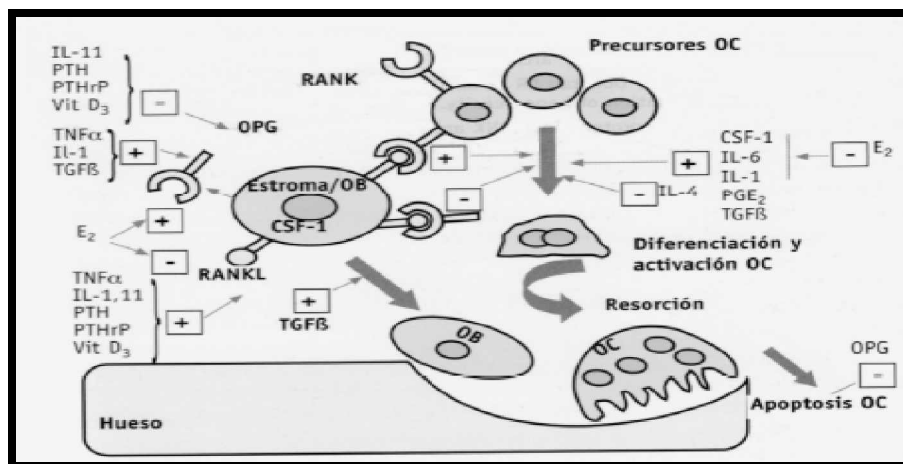
1.2.7.2. Regulación del sistema OPG/RANKL.

Numerosos factores han demostrado influencia sobre el sistema OPG-RANKL. Datos procedentes de estudios *in vitro* identifican diversos factores hormonales que afectan a la expresión de estas moléculas. Así mismo se han evaluado los niveles de OPG y RANKL en distintas situaciones tanto fisiológicas como patológicas.

A) Factores hormonales

Multitud de factores humorales implicados en la regulación del remodelado óseo han demostrado tener influencia sobre los niveles de OPG, RANKL o ambos (Figura 1.10).

Figura 1.10. Regulación paracrina del remodelado óseo (Gutierrez G, 2004).



En general podemos decir que la mayoría de los factores que regulan RANKL afectan inversamente a la síntesis de OPG (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Factores reguladores de OPG y RANKL (Rogers A et al., 2005).

Factor	OPG	RANKL
1,25 vitamina D	↑	↑
17β estradiol	↑↑	?
BMP 2	↑	?
Calcio	↑	↑
Inmunosupresores	↓	↑
Glucocorticoides	↓	↑
IL 1	↑	↑
IL 6	?	↑
PG E2	↓	↑
PTH	↑	↓
TGF β	↑	↑
TNF α	↑	↓
VIP	↑	↑

B) Situaciones clínicas

Los niveles de OPG y RANKL han sido evaluados en distintas situaciones tanto fisiológicas como patológicas (Tabla 1.4).

Tabla 1.4. Cambios en OPG/RANKL en diversas situaciones clínicas (Rogers A et al., 2005).

Parámetro	OPG sérica	RANKL sérico
Edad	↑	?
Artritis	↑	↓
Bifosfonatos	↑↔	↔
Terapia estrogénica	↑↓	↓↔
Terapia con glucocorticoides	↓	?
Mieloma múltiple	↓	↑
Enfermedad de Paget	↓	↔
PTH	↓	↑
Paratiroidectomía	↔	?
Fitoestrógenos	↔	↓
Osteoporosis postmenopausica	↑↓	↑↓
Embarazo	↑?	↑?
Cirrosis biliar primaria	↑	↓
Cáncer de próstata	↑	↑
Insuficiencia renal	↑	?

C) Influencia de edad y sexo.

Distintos autores han demostrado una asociación positiva entre los niveles de OPG y la edad, tanto en varones como en mujeres (Koshla S et al., 2002; Kudlacek S et al., 2003; Oh KW et al., 2004). Kudlacek y colaboradores (2003) fijan un umbral de edad para este hecho, que corresponde a 60 años para mujeres y 70 en varones por el contrario otros autores consideran un dintel de edad inferior (Trofimov S et al., 2004).

La relación entre OPG y el sexo ha mostrado resultados contradictorios. Koshla y colaboradores (2002) encuentran niveles superiores en mujeres premenopausicas respecto a varones con una edad inferior a 50 años, sin diferencias entre postmenopausicas y varones mayores de 50 años. A su vez, mientras los niveles séricos de OPG se correlacionaron de forma negativa con los de testosterona en varones, no encontraron relación con las hormonas sexuales en mujeres. Sin embargo, otros autores describen una correlación positiva con los niveles de estrógenos y testosterona en varones y con el estradiol sérico en mujeres (Szulc P et al 2001; Rogers A et al 2002)

1.2.7.3. Sistema OPG-RANKL: Implicaciones óseas y extraóseas.

A) Implicaciones óseas

Se ha comprobado la existencia de niveles séricos elevados de OPG, RANKL o alteraciones de su cociente en múltiples trastornos esqueléticos.

Osteoporosis Postmenopáusica

El papel del sistema OPG/RANKL en la osteoporosis postmenopáusica ha sido investigado desde el descubrimiento de este sistema, aunque los estudios realizados han mostrado resultados contradictorios.

Así, en la relación entre OPG y masa ósea, mientras Browner (2001) y Koshla (2002) no encuentran asociación en mujeres postmenopausicas, otros autores demuestran una correlación negativa entre OPG y DMO solo en trocánter (Kudlacek S et al., 2004) o proponen niveles elevados de OPG como indicador de una mayor masa ósea (Rogers A et al., 2000). En contra

de los resultados de este último estudio, en mujeres postmenopáusicas españolas se ha objetivado niveles inferiores de OPG en aquellas pacientes con criterios densitométricos de osteoporosis (*Mezquita-Raya P et al., 2005*).

De igual forma, la asociación entre OPG y la presencia de fracturas osteoporóticas también ha mostrado resultados poco concluyentes. Mientras, Mezquita-Raya y colaboradores (*2005*) encuentran que niveles bajos de OPG se asocian de forma positiva e independiente con la presencia de fractura vertebral, otros autores no encuentran asociación entre OPG y fracturas (*Browner WS et al., 2001*).

Osteoporosis secundarias

Es bien conocida la repercusión del hipertiroidismo sobre la DMO, ya que produce una elevación marcada de marcadores de remodelado y es uno de los factores de riesgo reconocidos de osteoporosis. En pacientes con hipertiroidismo los niveles de OPG están significativamente elevados respecto a eutiroideos, y el tratamiento médico normaliza la elevación de OPG de manera paralela al descenso de marcadores de remodelado (*Amato G et al., 2004*) a pesar de la persistencia de una anormal estructura ósea comprobada por ultrasonografía.

El tratamiento con glucocorticoides estimula la secreción de RANKL e inhibe la síntesis de OPG (*Hofbauer LC et al., 1999*) lo que justifica que pacientes con enfermedad de Crohn tratados con corticoides presenten una elevación del cociente RANKL/OPG en suero (*von Tirpitz C et al., 2003*).

Tras el trasplante cardiaco y bajo tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A y corticoides, el descenso de OPG muestra una alta correlación con la pérdida de masa ósea a nivel lumbar que ocurre precozmente, por lo que los cambios en OPG inducidos por el tratamiento pudieran ser determinantes en la osteoporosis postrasplante (*Fahrleitner A et al., 2003*).

Finalmente, en la enfermedad metabólica ósea asociada a la DM2 sólo existe un estudio que analice de forma específica la relación de la DMO con los niveles séricos de OPG encontrando una asociación negativa en varones japoneses (*Suzuki K et al 2005*).

Otras enfermedades óseas

En la polimialgia reumática y la artrosis existe un aumento, independiente de la edad, de RANKL, sin cambios aparentes en OPG, y que podría explicar el aumento de remodelado que ocurre en ambas enfermedades (*Pulsatelli L et al., 2004*). También se ha descrito un aumento de los niveles de RANKL en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple, guardando este incremento una relación con el grado de actividad de la enfermedad (*Politou M et al., 2004*). Por el contrario, en la enfermedad de Paget existe un aumento de los niveles de OPG, sin relación con otros marcadores de actividad de la enfermedad (*Alvárez L et al., 2003* y en pacientes con artritis reumatoide se han descrito niveles séricos elevados tanto de OPG como de RANKL, sin alteraciones del ratio OPG /RANKL y con una tendencia a la normalización tras el tratamiento con anti-TNF alfa (*Ziolkowska M et al., 2002*).

El papel del sistema OPG/RANKL en la afectación ósea de determinadas neoplasias también ha sido investigado. Así Brown y colaboradores (2001) han demostrado *in vitro* que las células de cáncer de próstata procedentes de metástasis óseas presentan una mayor expresión de OPG y RANKL que las células metastásicas de otras localizaciones. El mismo grupo ha constatado niveles significativamente mayores de OPG en pacientes con neoplasia de próstata diseminada frente a hiperplasia benigna y neoplasia localizada, lo que sugiere un potencial papel de la OPG como marcador de progresión de enfermedad.

B) Implicaciones extraóseas

Sistema inmune

Existen numerosas evidencias de la implicación del sistema OPG/RANK/RANKL en el proceso de respuesta inmune. En modelos de ratones *Knockout* para OPG se ha constatado que ésta juega un papel importante en la maduración de los linfocitos B, en la respuesta humoral a la agresión y en la inhibición de la apoptosis celular (*Schoppet M et al., 2002*). Asimismo, la unión RANKL a su receptor RANK aumenta la supervivencia y la capacidad inmuno-estimuladora de las células dendríticas, modula la actividad de las células T y se ha implicado en el desarrollo embrionario del sistema linfático (*Kong Y-Y et al., 1999*).

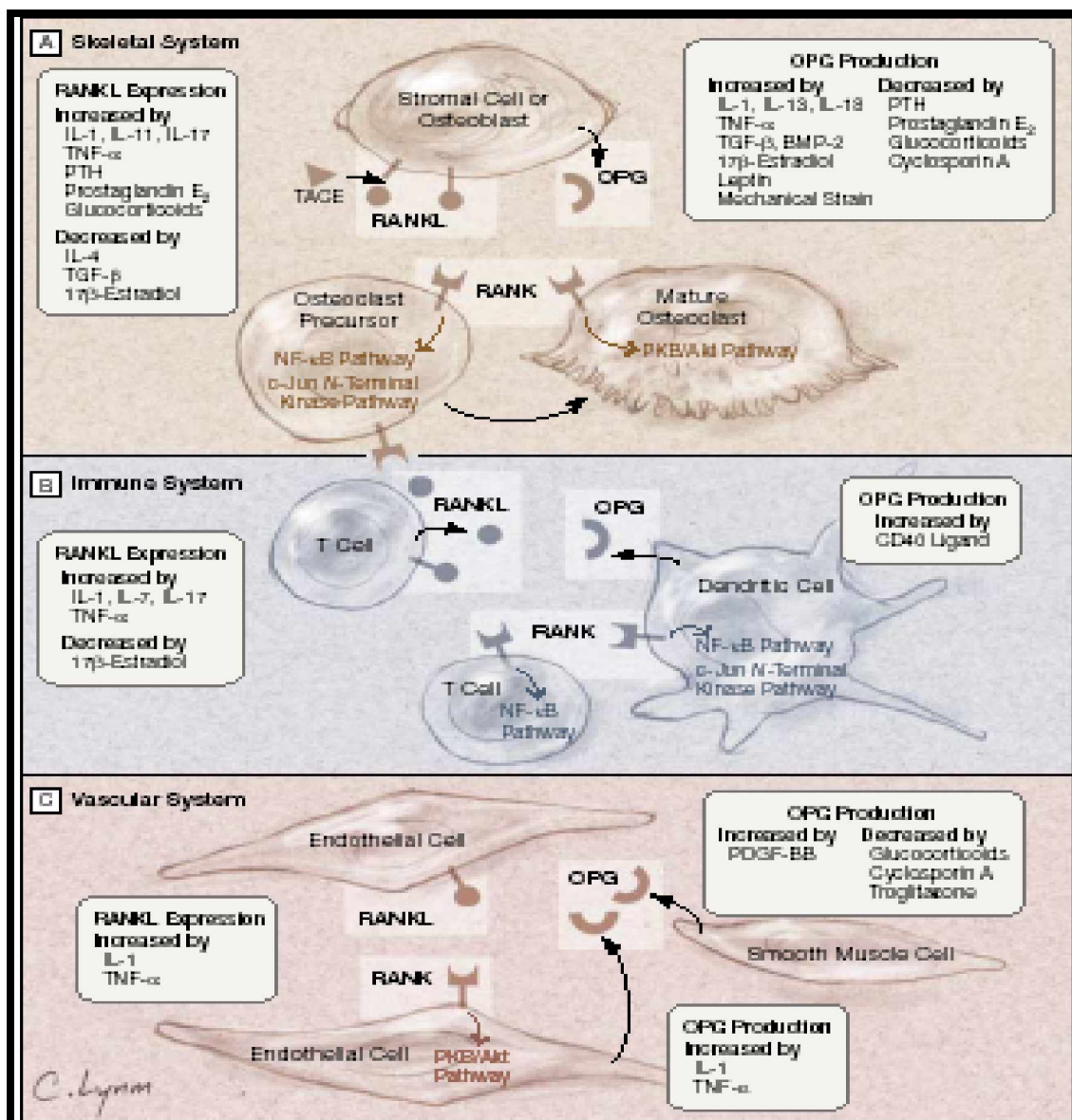
Enfermedad vascular

En los últimos años han sido publicados varios estudios que destacan el papel del sistema OPG-RANKL, más concretamente de la OPG, en

desórdenes que afectan al sistema vascular. En el apartado 3.3 abordaremos con más detalle la evidencia existente en la actualidad.

En la figura 1.11 se esquematiza el papel del sistema OPG/RANKL en los diferentes tejidos y sistemas referidos anteriormente.

Figura 1.11. Implicaciones Óseas y Extraóseas del Sistema OPG/RANKL (Hofbauer LC et al., 2004).



1.3. Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis

1.3.1. Enfermedad cardiovascular y osteoporosis

La aterosclerosis y la osteoporosis son enfermedades crónicas degenerativas con una alta incidencia en países desarrollados y cuya prevalencia aumenta con la edad. Son procesos silentes con un gran coste económico, que se hace evidente cuando aparecen las complicaciones agudas que incluyen la enfermedad cardiovascular y las fracturas.

En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación independiente de la edad entre ambos procesos (*Hofbauer LC et al., 2007; Bagger YZ et al., 2007; Von der Recke P et al., 1999*) y un incremento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con disminución de la DMO y/o fractura osteoporótica. Así, en mujeres con baja DMO se ha descrito un incremento de la mortalidad cardiovascular que oscila entre un 22 y un 40 % por cada descenso de una DE de la DMO (*Browner WS et al., 1991, Johansson H et al., 1998; Von der Recke P et al., 1999; Kado DM et al., 2000; Bauer DC et al., 2002; Van der Klift M et al., 2002*). De igual forma, en varones por cada aumento de una DE en la cadera disminuye un 24 % la mortalidad cardiovascular (*Trivedi DP et al., 2001*).

A su vez , en lo que respecta a la fracturas, datos del estudio EPOS muestran que la defunción por enfermedad cardiovascular está incrementada en un 30% en mujeres con fractura vertebral (*Ensrud K et al., 2000*).

1.3.1.1. Factores de riesgo comunes

Desde hace tiempo se sabe que ambas enfermedades comparten factores de riesgo que podrían justificar la asociación de ambas . Entre ellos destacan la edad, la depleción estrogénica, el sedentarismo , el consumo de alcohol y tabaco y factores dietéticos como la ingesta cálcica , el consumo de ácidos grasos saturados y niveles deficitarios de vitamina C y K (*Valero Díaz de la Madrid C et al., 2004*). Sin embargo en los últimos años ha despertado gran interés la investigación de los factores y mecanismos comunes implicados en la fisiopatología de ambas enfermedades.

A. Factores de riesgo cardiovascular y enfermedad ósea

Dislipemia

Los mecanismos intrínsecos que interrelacionan el metabolismo lipídico y el óseo no se han dilucidado con exactitud. Varios estudios han estudiado la asociación entre los niveles plasmáticos de lípidos con la DMO y con la presencia de fractura obteniendo resultados contradictorios.

En estudios in vitro el C-HDL parece mostrar un efecto inhibitor de la actividad osteoblástica inducida por citoquinas inflamatorias a nivel de la pared vascular (*Parhami F et al., 2002*). Sin embargo, su relación con la DMO ha arrojado resultados equívocos, así mientras algunos autores encuentran una relación positiva (*Yamaguchi T et al., 2002*) otros muestran una asociación negativa en ambos sexos (*Adami S et al., 2004, Buizert PJ et al., 2008, D`Amelio P et al., 2008*).

Los valores elevados de TG, tras ajustar por IMC, se han asociado de forma positiva con la DMO (*Adami S et al., 2004*) y la presencia de fractura vertebral (*Yamaguchi T et al., 2002*).

A su vez, la relación entre DMO y cifras de colesterol total y C-LDL también es controvertida. Se ha observado que elevadas concentraciones de LDL oxidadas tiene un efecto apoptótico sobre células osteoblásticas (*Brodeur MR et al., 2008 ; Hamel P et al., 2008*), inhibiendo su diferenciación y promoviendo la actividad osteoclástica (*Parhami F et al., 1997 y 2000*). Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados no encuentran relación entre C-LDL y DMO salvo un estudio en el cuál cifras elevadas de C-LDL se asociaban a una menor masa ósea en mujeres postmenopáusicas (*Yamaguchi T et al., 2002*). En relación con la fractura, *Cummings y colaboradores (1998)* no encuentran asociación entre las concentraciones de C-LDL y la presencia de fractura vertebral ni de cadera.

Por otra parte, determinados polimorfismos del gen de la apolipoproteína E se han asociado con una menor DMO (*Salamote LM et al., 2000*) y un aumento del riesgo de fractura de cadera (*Cauley JA et al., 1999*).

También existen evidencias que avalan que las estatinas, el grupo terapéutico de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, tienen efectos sobre el metabolismo óseo. Así, en estudios in vitro se ha objetivado que las estatinas estimulan la diferenciación y maduración de los osteoblastos (*Edwards CJ et al 2002*) y se hipotetiza que podrían inhibir al osteoclasto mediante su actuación en el metabolismo del mevalonato. Por su parte, los estudios epidemiológicos parecen mostrar que las pacientes tratadas con estatinas muestran valores más altos de DMO, tanto en mujeres postmenopáusicas (*Edwards CJ et al., 2000*) como en DM2

(*Cheng YS et al., 2000*). Por el contrario, el efecto sobre el riesgo de fractura es controvertido ya que si los estudios transversales parecen mostrar un efecto protector (*Pasco JA et al., 2002*) éste no se ha ratificado en los estudios prospectivos (*Van Staa TP et al., 2001*) aunque si se han observado efectos beneficiosos sobre la consolidación de la fractura (*Tang QO et al., 2008*).

Hipertensión arterial

Los trabajos realizados con el objetivo de evaluar la masa ósea y la incidencia de fracturas en pacientes hipertensos se han llevado a cabo con métodos no comparables y han arrojado resultados discordantes. Así, mientras Hanley y colaboradores (*2003*) encuentran una relación positiva entre la DMO y la presencia de HTA, otros autores describen una asociación negativa o independiente (*Bauer DC et al., 1993; Mussolino ME., et al 2006*).

En lo que respecta a la fracturas los datos son más consistentes y sabemos que la HTA es un factor de riesgo de fractura de cadera en mujeres (*Pérez.-Castrillón et al., 2005*) y para otras localizaciones en ambos sexos (*Vestergaard et al., 2008*) siendo el principal factor patogénico el aumento del riesgo de caídas condicionado en gran medida por el efecto hipotensor de los fármacos antihipertensivos (*Cappuccio FP et al., 2000*).

Obesidad

El sobrepeso y la obesidad se han considerado tradicionalmente factores protectores de osteoporosis y fracturas. El incremento de los niveles plasmáticos de estrógenos, condicionados por el exceso de tejido adiposo, y

el efecto de la carga mecánica se han considerado tradicionalmente los mecanismos principales de este efecto protector (*Robot C, 1994*). En los últimos años ha cobrado gran interés el estudio del efecto de diversas citoquinas secretadas por el tejido adiposo sobre el hueso. En relación con este hecho, se ha observado que la leptina, una adipoquina aumentada en pacientes con obesidad, tiene un efecto contrapuesto ya que a nivel hipotalámico frena la formación por inhibición de la proliferación de los osteoblastos (*Takeda S et al., 2002*) mientras que actuando sobre el hueso estimula la diferenciación osteoblástica e inhibe la osteoclástica (*Holloway WR et al., 2002*). De igual modo, los resultados de los estudios clínicos también son contradictorios encontrándose una relación positiva entre los niveles plasmáticos de leptina con la DMO en mujeres (*Yamauchi M et al., 2001*) y negativa en varones (*Sato M et al., 2001*). Por otro lado la adiponectina, otra adipoquina, suprime la osteoclastogénesis en estudios in vitro (*Shinoda Y et al., 2006*) y en DM2 los niveles séricos se relacionan negativamente con la DMO (*Lenchick L et al., 2003*).

Sin embargo, estudios recientes muestran resultados en parte contradictorios a la creencia clásica ya que se ha encontrado una relación inversa entre masa grasa y DMO cuando se corrige por el efecto de la carga mecánica (*Zhao LJ et al., 2007*) y además, tras ajustar por DMO, el IMC no es tan buen predictor del riesgo de fractura salvo para la cadera cuando es igual o inferior a 20 (*De Late C et al., 2005*).

Síndrome metabólico

Existen escasos datos acerca de la asociación entre el síndrome metabólico (SM) como entidad global y el metabolismo oseo. La presencia de SM parece condicionar una menor DMO a nivel lumbar y mayor a nivel

femoral en varones y un mayor riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres (*Von Muhlen et al., 2007*).

Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia es un marcador de riesgo cardiovascular (*Danesh J et al., 1998*) que se ha asociado a una mayor tasa de resorción ósea (*Koh JM et al., 2006*) y a un mayor riesgo de fracturas (*Van Meurs JB et al., 2004*). Sin embargo, la terapia activa para disminuir sus niveles séricos no fue capaz de disminuir la incidencia de fracturas (*Sawka AM et al., 2007*). Otro dato que afianza la relación entre el metabolismo de la homocisteína y el hueso es el hecho de que ciertos polimorfismos del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa se correlacionan con hiperhomocisteinemia y baja masa ósea (*Miyao M et al., 2000*).

Oxido nítrico

Aunque los efectos antiaterogénicos del NO son conocidos desde hace tiempo (*Moncada S et al., 1991*), en los últimos años ha cobrado importancia como regulador del remodelado óseo. Así, sabemos que actúa como mediador del efecto anabólico de los estrógenos sobre el hueso (*Armour KE et al., 2001*), inhibe la actividad osteoclástica (*van 't Hof RJ et al., 2001*) y media la respuesta del hueso a la carga mecánica (*Nomura S et al., 2000*).

B. Factores relacionados con el metabolismo óseo y enfermedad cardiovascular

Estrógenos

El efecto protector de los estrógenos sobre el sistema vascular en la mujeres premenopáusicas (*Arnal JF et al., 2007*) y el incremento de la enfermedad vascular después de la menopausia sugieren un papel de la depleción estrogénica en el desarrollo de la aterosclerosis en la mujer. En relación con este hecho, se ha observado que el gen del receptor alfa estrogénico se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular (*Lazaros L et al., 2008*) y a su vez, ciertos polimorfismos del receptor beta parecen ser un factor de riesgo de infarto agudo de miocardio en varones españoles (*Domínguez-Montanari et al., 2008*). Sin embargo, el incremento de la enfermedad cardiovascular en las mujeres con osteoporosis postmenopáusicas tratadas con terapia hormonal sustitutiva oscurece el papel de los estrógenos en la prevención de la ECV (*Grady D et al., 2002*).

Vitamina D

La relación entre vitamina D y enfermedad vascular ha sido estudiada con profundidad mostrando resultados contradictorios. En animales de experimentación concentraciones altas de vitamina D en la dieta favorecen el desarrollo de arterioesclerosis coronaria y aórtica (*Kunitomo et al., 1981*). En humanos, varios estudios han encontrado una asociación de riesgo entre ciertas variantes del gen del receptor de la vitamina D y la presencia de enfermedad coronaria (*Ortlepp JR 2005; Van Schooten et al., 1998*), mientras que otros no han encontrado asociación alguna (*Ortlepp JR et al., 2003*).

Un estudio epidemiológico en EEUU mostró que la suplementación de los alimentos con vitamina D incrementaba la incidencia de enfermedad arterioesclerótica (*Moon J et al., 1992*). Sin embargo, otros trabajos plantean la relación en sentido contrario y se ha asociado el déficit en vitamina D con la presencia de enfermedad arterial periférica (*Fahrleitner A et al., 2002*) y de infarto de miocardio (*Perez- Castrillón JL et al., 2007*), así como una relación inversa entre la 1-25 dihidroxivitamina D y el grado de calcificación coronaria (*Watson KE et al., 1997*).

Paratohormona (PTH)

Existen suficientes datos que avalan un efecto directo de la PTH sobre el tejido vascular. Por ejemplo, se han constatado receptores para la PTH a nivel de células cardiacas y células musculares lisas, atribuyéndose un efecto trófico sobre las mismas y sugiriéndose que podría ser la responsable de la hipertrofia del ventrículo izquierdo observado en pacientes dializados (*Schlüter KD et al., 1998*).

Por otro lado, en ratones con infarto agudo de miocardio el tratamiento con PTH favorece la migración de células progenitoras angiogénicas a la zona dañada lo que puede atenuar el daño isquémico (*Zaruma MM et al., 2008*) y recientemente también se ha objetivado que la PTH incrementa a nivel endotelial la expresión de IL-6 (*Rashid G, et al., 2007*).

Parámetros de remodelado

Varios péptidos y citoquinas involucradas en el remodelado óseo parecen actuar también en la aterosclerosis y la calcificación vascular.

Las proteínas que contienen ácido gammacarboxiglutámico que incluyen la proteína matricial Gla (MGP) y la osteocalcina son citoquinas inhibitoras de la resorción ósea. Se ha observado que el déficit de la MGP favorece la presencia y la extensión de calcificación vascular en animales de experimentación (*Luo G et al., 1997*) y que determinados polimorfismos de ésta se asocian con un mayor riesgo de infarto de miocardio en humanos (*Herrmann SM et al., 2000*) por lo que se ha sugerido que la MGP interviene en la inhibición de la calcificación vascular (*Bostrom K et al., 2001*). A su vez, la osteocalcina se expresa en tejido vascular (*Dhore CR et al., 2001*) y sus niveles séricos están elevados en mujeres con arterioesclerosis y osteoporosis (*Lane NE et al., 2000*).

La osteopontina (OPN), otra glucoproteína que inhibe la mineralización de la matriz ósea, se expresa en lesiones ateromatosas calcificadas (*Dhore CR et al., 2001*) y ratones con niveles elevados OPN presentan un mayor GIM (*Isoda K, 2002*)

.

La proteína morfogenética ósea tipo 2 y su mediador osteogénico CbFa-1 (*core-binding factor α 1*) están incrementados en lesiones arterioescleróticas humanas pero no en vasos sanos (*Engelse, MA et al., 2001*).

La catepsina K, principal enzima implicada en la resorción ósea, podría estar involucrada en la desestabilización de la placa ya que se ha observado que en ratones *knockout* para ApoE el déficit de Catepsina K preserva la estabilidad y la integridad arterial y disminuye la vulnerabilidad de la placa arterioesclerótica (*SamoKhin AO et al., 2008*).

Pero sin duda la citoquina del remodelado óseo sobre la que existe una evidencia más robusta sobre su participación en la enfermedad cardiovascular es la OPG, tema que se desarrolla con detalle más adelante (apartado 1.3.3).

Bifosfonatos

Varios estudios sugieren que los bifosfonatos tienen una acción antiaterogénica por mecanismos directos sobre la pared vascular e indirectos sobre los FRCV (*Luckman S et al., 1998*).

En estudios in vitro, inhiben la calcificación extraósea, reducen la acumulación de lípidos y la fibrosis de lesiones arterioescleróticas y disminuyen los depósitos de calcio (*Ylitalo R et al., 2000*). En animales de experimentación inhiben la calcificación arterial inducida por warfarina y vitamina D (*Price PA, 2001*).

En humanos, el etidronato oral disminuye el GIM carotídeo en pacientes con DM2 y osteopenia (*Koshiyama H et al., 2002*) y en mujeres postmenopáusicas el tratamiento crónico con bifosfonatos orales disminuyen el C-LDL, aumenta el C-HDL (*Adami S et al., 2000*) mejorando la elasticidad y disminuyendo la resistencia arterial de manera independiente a los cambios en los FRCV (*Luckish A et al., 2008*).

1.3.1.2. Marcadores subrogados de ECV y osteoporosis

Varios estudios han puesto de manifiesto la relación entre marcadores subrogados de aterosclerosis y la enfermedad ósea. La calcificación vascular es un marcador independiente de enfermedad cardiovascular que se ha relacionado con la presencia de osteoporosis y fractura.

Así, la mayoría de los estudios transversales realizados al respecto han descrito una asociación inversa entre la presencia, la severidad y la progresión de la calcificación a nivel de aorta abdominal y la DMO lumbar y femoral, tanto en mujeres postmenopáusicas (*Frye et al., 1992; Banks LM 1994; Hak AE et al., 2000; Kiel DP et al., 2001*) como en varones (*Hyder JA. et al., 2009*). A su vez, la calcificación aórtica se ha asociado a un incremento del riesgo de fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas (*Bagger YZ et al., 2006*). Sin embargo, otros autores no encuentran asociación entre ambas (*Reid IR et al., 1991; Vogt MT et al., 1997; Aoyagi K et al., 2001*).

Varios estudios longitudinales evidencian que la presencia de calcificación arterial se asocia con una mayor pérdida de hueso vertebral (*Schulz E et al., 2004*) y femoral en mujeres postmenopáusicas (*Bagger YZ et al., 2006*).

La ateromatosis carotídea, otro marcador subrogado de ECV, se ha asociado con una menor masa ósea lumbar en mujeres postmenopáusicas (*Frost ML et al., 2008*) existiendo una correlación negativa entre la gravedad de la lesión y la DMO (*Uyama O et al., 1999*) e incrementando el riesgo de fractura no vertebral 1,7 veces (*Jorgensen L, et al., 2006*).

En sentido contrario, la presencia de osteoporosis y/o fractura también se han relacionado con un riesgo incrementado de enfermedad

arterioesclerótica subclínica. Así, se ha observado que mujeres postmenopáusicas con osteoporosis lumbar presentan mayores depósitos coronarios de calcio que las no osteoporóticas (*Barengolts EI et al., 1998*) y que mujeres de origen japonés con osteoporosis y/o fractura vertebral presentan un mayor GIM que las controles sin enfermedad ósea (*Tamaki J et al., 2009*).

A su vez, la presencia de fractura vertebral se asocia a un mayor riesgo de presentar placa carotídea en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea (*Kim SH et al., 2008*) y un estudio longitudinal ha demostrado que la pérdida de masa ósea medida en metacarpo está asociada con la progresión de la aterosclerosis aórtica en mujeres (*Kiel DP et al., 2001*).

1.3.1.3. Eventos cardiovasculares y osteoporosis

La asociación entre la osteoporosis y la presencia de eventos cardiovasculares se ha puesto de manifiesto en diferentes estudios.

En mujeres osteoporóticas o con fractura vertebral se ha descrito un riesgo relativo de 3.9 y 3 respectivamente de eventos cardiovasculares, siendo este riesgo proporcional a la severidad de la osteoporosis al diagnóstico (*Tankó LB et al., 2005*). De la misma forma, la DMO lumbar está reducida en pacientes con enfermedad cardiovascular incidente, independientemente de la edad (*Farhat GN et al., 2007*) y la presencia de enfermedad arterial periférica y/o cardiopatía isquémica se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera (*Sennerby U et al., 2007*).

Cardiopatía isquémica

Se ha descrito una asociación significativa entre la presencia de infarto de miocardio y una baja masa ósea (*Magnus JH et al., 2005*) y entre la presencia de osteoporosis/osteopenia y un riesgo incrementado de enfermedad coronaria obstructiva en ambos sexos (*Varma R et al., 2008*).

En población española con síndrome coronario agudo se ha descrito una mayor prevalencia de osteoporosis que en la población general con un 39% para las mujeres y un 26 % en varones (*Perez-Castrillon JL et al., 2007*). Por el contrario otro estudio no encuentra asociación entre ambas enfermedades en mujeres postmenopáusicas (*Tekin GO et al., 2008*).

Varios estudios genéticos afianzan la relación entre la osteoporosis y la enfermedad coronaria. La vía metabólica wnt-LRP es clave en la formación de hueso, recientemente se ha descrito en una familia iraní una mutación en el gen de la LRP6 que condiciona no solo una menor DMO y un mayor riesgo de fractura sino también la aparición de enfermedad coronaria precoz (*Mani A et al., 2007*). A su vez, un polimorfismo del gen del receptor sensible al calcio se ha asociado a una mayor morbimortalidad por cardiopatía isquémica (*März W et al., 2007*) y en un estudio japonés también se encontró una asociación entre un polimorfismo del gen klotho y la enfermedad coronaria (*Imamura A et al., 2006*).

Enfermedad cerebrovascular

Se ha objetivado que el descenso de 1 DE en la DMO en calcáneo y cuello femoral incrementa el riesgo de enfermedad cerebrovascular entre 1,3 y 1,9 respectivamente (*Browner WS et al., 1993; Jorgensen L et al., 2001*).

A su vez, pacientes con ACV tienen una elevada pérdida de masa ósea en la extremidad parética que se hace patente de forma precoz (*Beaupre GS et al., 2006*) y que incrementa el riesgo de fractura de cadera (*Poole KE et al., Stroke 2002*). Aunque el efecto de la inmovilidad explica en gran parte este hecho, no parece ser el único responsable ya que en pacientes que sufren un primer ACV ya hay una elevada prevalencia de fractura vertebral y baja DMO (*Kim HW et al., 2008*).

A pesar de los datos anteriores y de que el tratamiento con risedronato disminuye el riesgo de fractura de cadera en un 80% en varones y un 86% en mujeres con enfermedad cerebrovascular (*Iwamoto J et al., 2008*) sólo entre el 5-7 % de los pacientes que sufren un ACV reciben tratamiento antiosteoporótico (*Greenberg JA et al., 2007*).

Arteriopatía periférica

Los estudios que han analizado la relación entre la osteoporosis y la enfermedad arterial periférica han mostrado resultados contradictorios. Así, mientras algunos autores muestran que la presencia de isquemia en miembros inferiores se asocia a una menor densidad mineral ósea tanto en varones como en mujeres (*Laroche M et al., 2003; Van der klift M et al., 2002*), otros autores no encuentran relación (*Wong SY et al., 2005*). Sin embargo, también se ha sugerido que mujeres con osteoporosis pueden presentar una prevalencia incrementada de enfermedad arterial periférica (*Mangiafico RA et al., 2006*).

1.3.2. Diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis y riesgo de fractura

Los pacientes con DM tienen varias alteraciones esqueléticas que incluyen osteopenia, osteoporosis, artropatía de Charcot y el síndrome del pie diabético, pero es la osteoporosis la principal enfermedad metabólica ósea en este grupo de pacientes (*Schwartz AV et al., 2003*) si bien el efecto deletéreo de la DM sobre el hueso varía en función del tipo de diabetes.

En los pacientes con DM1 la prevalencia de osteopenia y osteoporosis varía ampliamente. En la infancia se ha descrito una menor DMO lumbar (*Valerio G et al., 2002*) y radial (*Brown SA et al., 2004*) mientras que otros autores no encuentran diferencias respecto a controles sanos (*Pascual J et al., 1998, Liu EY et al., 2003*). En adultos la mayoría de los estudios sugieren un efecto negativo de la DM1 sobre la DMO (*Hofbauer LC et al., 2007*) que se revierte en parte tras el tratamiento con insulina (*Campos MM et al., 2000*). En España se ha descrito una prevalencia del 44 % de osteopenia al diagnóstico de la DM1 (*Lopez-Ibarra PJ et al., 2001*) y del 19% de osteoporosis, siendo los principales factores de riesgo de baja masa ósea la presencia de complicaciones microvasculares y el hábito tabáquico sin encontrar relación con la HbA1c (*Muñoz-Torres M et al., 1996*).

En lo que respecta a fracturas se estima un riesgo incrementado entre 1.3 y 2.3 para FV, 1.4 y 2,6 para fractura de cadera y de 1,8 para radio distal (*Hofbauer LC et al., 2007*), si bien mujeres postmenopáusicas con DM1 pueden tener hasta un riesgo 12 veces mayor de fractura de cadera (*Nicodemus KK et al., 2001*).

En pacientes con DM2, aunque los resultados son dispares, parece existir un incremento del riesgo de fracturas a pesar de una mayor DMO,

condicionado fundamentalmente por un aumento de las caídas asociadas a la presencia de complicaciones vasculares si bien las alteraciones en la calidad ósea son también un factor determinante (*Hofbauer LC et al., 2007*).

1.3.2.1. DMO en pacientes con DM2

Diversos estudios transversales han analizado la DMO en distintas localizaciones y con distintos métodos de medida (Tabla 1.8).

Tabla 1.8. Evaluación de DMO en pacientes con DM2 (*Adaptado de Hofbauer et al., 2007*)

Referencia	N	Sexo (M/V)	Edad media	Resultados
De Liefde (2005)	792	483/309	74	DMOLy CF más alto en ambos sexos
Strotmeyer (2004)	566	243/323	73/74	DMO en CT 4-5% mayor en ambos sexos
Kwon (1996)	185	185/0	71	DMOL mayor en mujeres. Correlación negativa con la duración.
Majima (2005)	145	81/64	67/63	DMO RD más bajo en ambos sexos. No diferencia DMOLni F. Correlación negativa con HbA1c
Perez-Castrillon (2004)	92	56/36	63/65	DMO calcáneo 8% mayor en mujeres. Correlación negativa entre IMC Osteoporosis
Bridges (2005)	90	0/90	63	No diferencias en DMO RD. Correlación positiva con IMC
Tuonimen (1999)	68	34/34	63/63	No diferencias en DMO CF
Wakasugi (1993)	78	40/38	62/63	DMOL 8% menor en varones. Correlación positiva con IMC, negativa con duración de la enfermedad.
Gerdhem (2005)	67	67/0	75	DMO CF 11% mayor, DMOL 8% mayor en mujeres
Isaia (1999)	66	66/0	63	DMO CF mayor en mujeres

DMO: densidad mineral ósea; DMOL: densidad mineral ósea lumbar;
CF: cuello femoral; CT: cadera total; RD: radio distal; IMC: índice de masa corporal.

De forma global, aunque los resultados son variables, parece existir una mayor tendencia a un incremento de la DMO para ambos sexos que varía en función de la localización.

Así, a nivel lumbar los datos son muy dispares describiéndose un efecto positivo (*De Liefde II et al., 2005; Kwon DJ et al., 1996*), negativo (*Wakasugi M et al., 1993*) o neutro (*Majima T et al 2005; Isaia GC et al 1999*). Por el contrario en cadera los resultados se muestran algo más uniformes observándose en la mayoría de los estudios una mayor DMO para ambos sexos en sujetos con DM2 tanto en población americana (*Strotmeyer ES et al 2004*) como europea (*De Liefde II et al 2005; Gerdhem P et al 2005; Isaia GC et al 1999*). No obstante no todos los estudios confirman este hallazgo y así en un pequeño estudio finlandés no encuentran diferencias significativas con respecto a los controles en DMO femoral (*Tuominen JT et al., 1999*). Por último en tercio distal de radio se ha descrito un efecto negativo (*Majima T et al., 2005*) o neutro (*Bridjes MJ et al., 2005*) de la DM2 sobre la DMO a este nivel.

En España los estudios sobre DMO en DM2 son limitados. Se ha descrito un incremento del 8% en DMO de calcáneo medida por DXA en mujeres pero no en varones (*Pérez-Castrillón JL et al., 2004*). En un estudio reciente realizado en mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años con obesidad, la DM2 produce un incremento de la DMO a nivel lumbar sin cambios a nivel femoral ni de calcáneo (*The GIUMO Study Sosa M et al., 2009*).

Los resultados de los estudios arriba indicados constatan de forma mayoritaria que los principales determinantes de la DMO en pacientes con DM2 son la edad y el IMC. Aunque no todos, algunos de esos estudios han

encontrado una relación negativa con el grado de control metabólico (*Majima T et al., 2005*) y la duración de la enfermedad (*Wakasugi M et al., 1993; Kwon DJ et al., 1996*). En población española con DM2 el ejercicio, el IMC y el consumo adecuado de calcio parecen ser factores protectores de osteoporosis, por el contrario, la edad y el consumo de zinc son factores de riesgo (*de Luis DA et al., 2004; Pérez- Castrillón JL et al., 2004*).

1.3.2.2. Riesgo de fracturas en pacientes con DM2

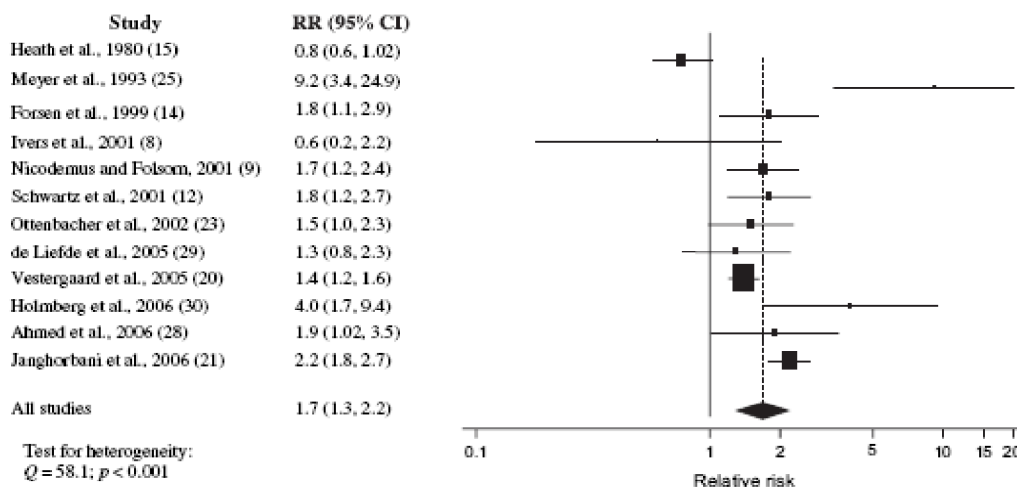
Varios han sido los estudios que han analizado el riesgo de fracturas por fragilidad en pacientes con DM2. En relación con el efecto protector de la DMO sobre el riesgo de fracturas sería esperable que por cada incremento de 0,27 DS de la DMO se redujera un 10% el riesgo de fractura global y en concreto un 18 % el de cadera (*Vestergaard P et al., 2007*). Sin embargo, la mayoría de los estudios de cohortes prospectivos publicados sobre el tema, encuentran, a pesar de una mayor DMO, que los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de fractura osteoporótica.

Así, Dobnig y colaboradores (*2006*) describieron que la incidencia de fracturas en pacientes con DM2 fue similar al del grupo control a pesar de una mayor DMO y en el estudio Rotterdam el riesgo de fracturas no vertebrales se incrementó en un 69% para ambos sexos en la población diabética (*De Liefde II et al., 2005*). En concreto para fractura de muñeca el riesgo relativo fue de 2,14 y de 1,26 para cadera. El hecho de que en este estudio el incremento del riesgo se circunscribiera a los pacientes con DM2 tratados y que éstos sufrieran un mayor porcentaje de caídas ha hecho pensar que el mayor riesgo de fractura en estos pacientes es debido a una mayor tasa de caídas. De hecho se ha corroborado que el riesgo de caídas está aumentado sólo en aquellos pacientes tratados con insulina (OR 2,76)

y que los principales factores de riesgo para este incremento son la edad, las alteraciones del equilibrio, la neuropatía y retinopatía diabética y la enfermedad coronaria (Scwartz AV et al., 2002). Otro factor de riesgo de caídas en este grupo de pacientes es la alta prevalencia de hipovitaminosis D que padecen (Cigolini M et al., 2006).

Recientemente Janghorbani y colaboradores (2007) llevaron a cabo una revisión sistemática del riesgo de fractura en DM. Para la DM2 encontraron 12 estudios, la mayoría de cohortes prospectivos. De forma global el riesgo de cualquier fractura se incrementa en un 30%. En concreto la incidencia de fractura de cadera estaba incrementada en un 70% para ambos sexos (Figura 1.12). Los resultados fueron consistentes en Europa y EEUU y existía una relación con el seguimiento ya que aquellos con más de 10 años de evolución tienen un riesgo aún mayor de fractura de cadera. Por el contrario no se encontró un riesgo incrementado de fractura vertebral, húmero proximal ni de tercio distal de radio pero sí del 30% para fractura de los huesos del pie (Janghorbani M et al., 2007).

Figura 1.12. DM2 y riesgo de fractura de cadera (Janghorbani M et al., 2007).



En contra de estos resultados, en un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en la población de Rochester por Melton y colaboradores (2008) sí se encuentra un riesgo incrementado de fractura vertebral y de húmero proximal siendo los principales factores de riesgo la edad, la fractura previa, la neuropatía y el tratamiento con insulina. Mientras, el ejercicio, el IMC y el uso de biguanidas fueron factores protectores.

Al igual que con la DMO la mayoría de los estudios no observan una asociación entre el grado de control metabólico determinado por la HbA1c y el riesgo de fractura salvo un estudio japonés donde la presencia de HbA1c > 9% se asoció a un incremento del riesgo de fracturas vertebrales (Kanazawa I et al., 2008). Por el contrario los niveles séricos de pentosidina (un producto de la glicación no enzimática) son un factor de riesgo independiente de fractura vertebral en mujeres japonesas postmenopáusicas con DM2 (Masahiro Y et al., 2008).

En España en el *GIUMO Study* realizado en mujeres postmenopáusicas con obesidad y DM2 no se observa una prevalencia incrementada de fracturas vertebrales, de cadera ni del conjunto de no-vertebrales (*The GIUMO Study Sosa M et al., 2009*).

Finalmente, se ha propuesto un efecto bifásico sobre el riesgo de presentar fractura de cadera, ya que los pacientes con intolerancia hidratable o con diagnóstico reciente de DM2 han mostrado un menor riesgo de fractura (De Liefde II et al., 2005; Leslie WD et al., 2007) mientras que aquellos con una duración mayor de la enfermedad tienen un riesgo incrementado (Melton LJ et al., 2008; Leslie WD et al., 2007). En base a esta teoría inicialmente el sobrepeso y la obesidad jugarían un papel protector

mientras que la aparición de las complicaciones propias de la diabetes acabarían por incrementar el riesgo de fractura.

1.3.2.3. Potenciales mecanismos patogénicos de la osteoporosis en la DM2

En la DM1 la pérdida de los efectos anabólicos sobre el hueso de las hormonas secretadas por la célula beta pancreática (insulina, amilina, preptina), la disminución de la IGF-1 y la glicosilación no enzimática de las proteínas de la matriz ósea son los principales mecanismos responsables de la pérdida de hueso (*Lozano D et al., 2007*).

La hiperglucemia tiene efectos adversos directos sobre el metabolismo óseo en ambos tipos de DM. Al ser la principal fuente de energía del osteoclasto, aumenta de manera dosis dependiente su actividad *in vitro* (*Williams JP et al., 1997*). Por otro lado, la glicosilación no enzimática de diversas proteínas óseas incluyendo el colágeno tipo 1 altera y disminuye la calidad ósea (*Vashishth D et al., 2001*). Así, en modelos animales de diabetes el contenido de pentosidina en hueso se incrementa con el curso de la enfermedad disminuyendo las propiedades biomecánicas del hueso a pesar de mantener una DMO estable (*Saito M et al., 2006*).

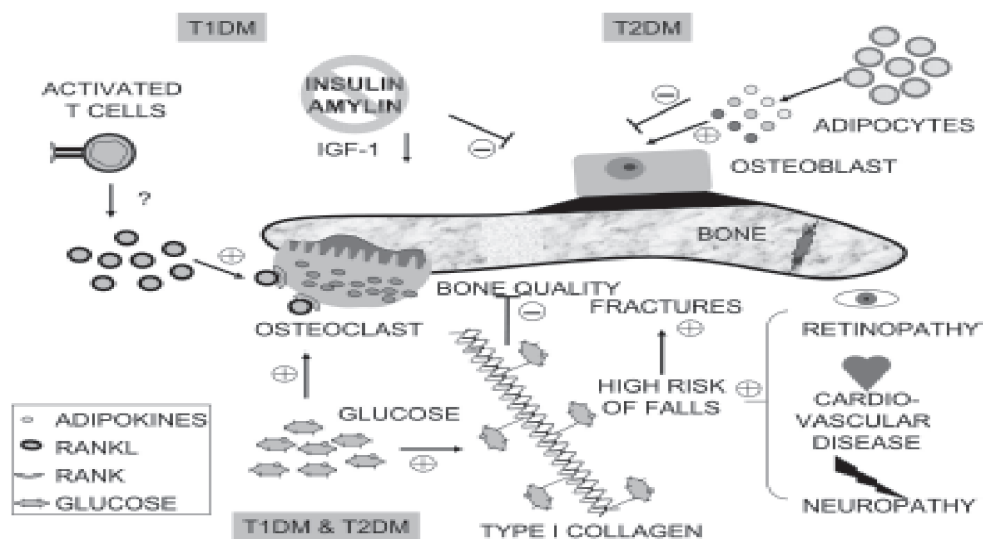
La elevación de la glucemia tiene también efectos indirectos sobre el esqueleto ya que favorece la hipercalciuria e interfiere con el sistema PTH/Vitamina D. Con respecto a esto, se ha observado que la sobrecarga oral de glucosa en mujeres postmenopáusicas no diabéticas suprime la secreción de PTH e induce hipercalciuria e hipocalcemia (*D'Erasmio E et al., 1999*). Por el contrario, la mejoría del control glucémico en DM2 mal

controlados reduce la excreción urinaria de calcio y fósforo (*Okazaki R J et al., 1997*).

En los pacientes con DM2 la obesidad es considerada un factor protector de DMO que se opone a los efectos nocivos de la hiperglucemia. Como comentamos previamente, además del efecto mecánico sobre el hueso varias adipoquinas han mostrado tener efectos sobre el metabolismo óseo, sin embargo, tomados en su conjunto los efectos mixtos de las adipoquinas sobre el metabolismo óseo no justifican en su totalidad la mayor DMO observada en la DM2 (*Hofbauer LC et al., 2007*).

En la Figura 1.13 se reflejan los potenciales mecanismos responsables de la osteoporosis y la fractura osteoporótica en ambos tipo de diabetes.

Figura 1.13. Adaptado de Hofbauer y colaboradores (2007)



En los últimos años ha cobrado interés la investigación del efecto de las incretinas sobre el metabolismo óseo. Se ha sugerido que el GIP y la GLP-2 podrían ser responsables de la inhibición de la resorción ósea tras la ingesta de alimentos y se ha observado que los pacientes con DM2 tienen una disminución de este efecto tras la sobrecarga oral de glucosa

(*Chailurkit LO et al., 2008*). En un estudio español realizado en ratas diabéticas se ha constatado que el GLP-1 tiene un efecto anabólico sobre el hueso de forma independiente a la insulina (*Nuche-Berenguer B et al., 2009*). No obstante, si las alteraciones en el sistema incretina presentes en la DM2 son responsables de los cambios en la DMO en este grupo de pacientes está todavía por dilucidar.

1.3.3. OPG y riesgo cardiovascular

1.3.3.1. OPG y calcificación vascular

En la actualidad se acepta que la calcificación vascular, además de estar relacionada con la inflamación crónica y la aterosclerosis, es un proceso activo que reproduce la osteogénesis embriogénica. Así, se ha observado que varias citoquinas proinflamatorias y el C-LDL oxidado promueven la diferenciación osteoblástica de un subtipo celular de la pared vascular (*Tintut Y et al., 2000 y 2003; Parhami F et al., 1997*). En relación con la OPG, existe discordancia entre la mayoría de los estudios realizados en animales que sugieren un papel protector de la OPG en el sistema vascular y los estudios observacionales en humanos que muestran una asociación positiva entre los niveles séricos de OPG y la enfermedad cardiovascular.

A nivel vascular, la OPG se expresa en las células musculares lisas y endoteliales de la pared arterial (*Hofbauer LC et al., 2001*) y donde parece ser un factor autocrino de supervivencia de la célula endotelial (*Malyankar UM et al., 2000*). Si la elevación de la OPG es simplemente un marcador de daño vascular, representa un mecanismo de defensa o por el contrario es un mediador activo de progresión de la enfermedad permanece por aclarar.

Estudios en animales

Varios estudios en ratones han evidenciado un papel protector de la OPG sobre la calcificación vascular. El primer estudio que involucró a la OPG en la biología vascular fue el hallazgo en ratones OPG deficientes (OPG -/-) de calcificaciones a nivel de la capa media de las arterias renales y aorta (Bucay N et al., 1998). En contra de la teoría pasiva de la calcificación que justificaba este hallazgo por el simple acúmulo de la matriz ósea degradada por la actividad osteoclástica se observó que ratones normales expresaban OPG endógena a nivel arterial y que el inicio de la calcificación podía ser prevenido mediante la expresión transgénica de OPG durante la gestación (Min H et al., 2000).

Otros datos que avalan el papel protector de la OPG sobre la calcificación vascular en animales, es el hecho de que en este mismo modelo de ratones OPG -/- la dieta rica en fosfato y/o el tratamiento con calcitriol aumenta la severidad de la calcificación en comparación con ratones no deficientes para OPG (Orita Y et al., 2007), así como que el tratamiento con OPG previene las calcificaciones arteriales inducidas por warfarina y altas dosis de vitamina D (Price PA et al., 2001).

Lo que no está tan claro es si la deficiencia de OPG además de favorecer la progresión de la calcificación permite el avance de la aterosclerosis. Así en ratones OPG -/- y Apo E -/- , el incremento de la calcificación y de la placa aterosclerótica es mayor que en ratones OPG +/+ y Apo E -/- (Bennett BJ et al., 2006) lo cual sugiere un papel protector de la OPG sobre la progresión de la arterioesclerosis. Sin embargo el tratamiento con OPG recombinante a ratones *knockout* para el receptor de las lipoproteínas de

baja densidad reduce la calcificación arterial pero no la proliferación arterioesclerótica (*Moroni S et al., 2008*).

Estudios en humanos

La elevación sérica de OPG se ha asociado a la presencia y severidad de calcificaciones arteriales en varias localizaciones y en distintas patologías. Así, en pacientes en hemodiálisis los niveles séricos de OPG son un factor de riesgo de extensión y progresión de la calcificación vascular (*Nitta K et al., 2003 y 2004*) y, tanto en población general como en sujetos con artritis reumatoide, las concentraciones plasmáticas de OPG se asocian de forma independiente con la presencia y severidad de calcificación coronaria (*Asanuma Y et al., 2007; Abedin M et al., 2007*). Por otro lado, en pacientes con arteriopatía periférica los niveles plasmáticos de OPG se ha relacionado con calcificaciones a nivel de aorta abdominal (*Clancy P et al., 2006*).

1.3.3.2. OPG y enfermedad cardiovascular

El valor predictivo de los niveles séricos de OPG en la incidencia y mortalidad de la ECV se ha confirmado en distintas poblaciones de estudio. Se ha descrito, que el incremento de las concentraciones séricas de OPG son un factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en condiciones de aterosclerosis acelerada como son mujeres de edad avanzada (*Browner WS et al., 2001*), pacientes hemodializados (*Morena M et al., 2006*) y diabéticos tipo1 (*Rasmussen LM et al., 2006*) pero también en población general (*Kiechl S et al., 2004*).

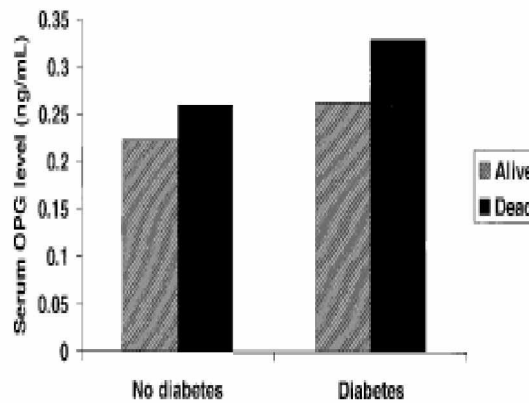
En concreto, en la enfermedad coronaria, los niveles plasmáticos elevados de OPG se asocian con la presencia y severidad de la misma (*Jono S et al., 2002; Rhee EJ et al., 2005; Schoppet M et al., 2003*) y se ha observado que determinados polimorfismos del gen de la OPG incrementan el riesgo de cardiopatía isquémica en varones (*Soufi M et al., 2004*) y en un grupo de población japonesa (*Ohmori R et al., 2006*). A su vez, las concentraciones de OPG se correlacionan con la severidad de la arteriopatía periférica (*Ziegler S et al., 2005*) y se expresa en cantidades elevadas en lesiones arterioescleróticas carotídeas (*Golledge J et al., 2004*) lo que en su conjunto avala el papel de la OPG como marcadora de eventos cardiovasculares.

La OPG también se ha relacionado con marcadores subrogados de enfermedad arterioesclerótica subclínica. En mujeres postmenopáusicas sin ECV las cifras elevadas de OPG se relacionan de forma positiva con la disfunción endotelial, la rigidez arterial y el GIM (*Shargorodsky M et al., 2008; Siepi D et al., 2008*). También es un factor predictor de un GIM elevado en mujeres con diabetes gestacional previa (*Akinci B et al., 2008*) y determinados polimorfismos del gen de la OPG se asocian a un mayor GIM en pacientes con HTA y en sujetos sanos (*Brändström H et al., 2004 y 2002*). Por el contrario otros estudios no encuentran asociación entre OPG y GIM tras ajustar por edad y sexo (*Kiechl S et al., 2004*) o bien encuentran una relación inversa (*Vik A et al., 2006*).

1.3.3.3. OPG y diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con DM2 tienen niveles séricos de OPG más elevados que los no diabéticos en ambos sexos y el valor predictivo de la misma sobre la mortalidad parece ser aún más importante en este grupo de pacientes que en la población no diabética (*Browner WS et al., 2001; Yaturu S et al., 2008*).

Figura 1.14. Niveles séricos de OPG y mortalidad (*Browner WS et al., 2001*).



El aumento de la OPG en pacientes diabéticos se manifiesta desde fases iniciales de la enfermedad y aunque la regulación de su secreción a nivel vascular no es del todo conocida sabemos que la glucemia no parece tener un papel importante (*Secchiero P et al., 2006*). Por el contrario TNF alfa estimula su secreción, la insulina parece inhibirla (*Olesen P et al., 2005*) y no tiene relación con la leptina ni la adiponectina lo que sugiere que la obesidad no es la causa del aumento de la OPG en este grupo de pacientes (*Gannagé-Yared MH et al., 2008*).

Se ha observado que la OPG se relaciona de forma positiva con la resistencia a la insulina, con la disfunción endotelial y con varias citoquinas

proinflamatorias relacionadas con éstas (*Xiang G et al., 2006; Shin JY et al., 200 ; Yaturu S et al., 2008*). De hecho sujetos sanos, familiares de primer grado de DM2, con resistencia a la insulina tienen cifras más elevadas de OPG (*Ostergard T et al., 2006*) lo que reafirma el papel de la misma en la fases precoces de la enfermedad.

La relación de los niveles séricos de OPG con el grado de control metabólico en la DM2 ha arrojado resultados contradictorios. Algunos estudios muestran una correlación positiva con la HbA1c (*Xiang G et al., 2006*) mientras que otros no encuentran asociación (*Anand DV et al., 2006; Yaturu S et al., 2008*). En lo que respecta a las complicaciones vasculares, niveles elevados de OPG se han asociado a un mayor riesgo de isquemia coronaria silente (*Avignon A et al., 2007*) y de complicaciones microangiopáticas (*Knudsen ST et al., 2003*).

Al igual que en población general los niveles séricos de OPG son predictores de la presencia y severidad de calcificación coronaria en pacientes con DM2 aunque no parecen relacionarse con la progresión de la misma ni con la incidencia de ECV (*Anand DV et al., 2006 y 2007*).

Por último, varios fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes con DM2 han mostrado efectos sobre las concentraciones séricas de OPG. Mientras, el efecto de las estatinas es contradictorio ya que se ha observado que la pravastatina los aumenta (*Mori K et al., 2009*) y la simvastatina los disminuye (*Nelleman B et al., 2007*), el tratamiento con glitazonas se asocia a menores cifras de OPG que el resto de antidiabéticos orales (*Sultan A et al., 2008*) y la insulino terapia durante 6 meses los disminuye de forma considerable (*Xiang G et al., 2006*).

1.4 Justificación del estudio

A pesar de que el sistema OPG/RANK/RANKL es el principal regulador del remodelado óseo, la relación entre las concentraciones séricas de OPG y el riesgo de osteoporosis y fractura es controvertida. En parte, este hecho es debido a que la OPG se expresa en tejidos extraóseos entre ellos a nivel vascular. Actualmente existe suficiente evidencia que sugiere que la OPG podría ser el nexo de unión entre osteoporosis y arterioesclerosis ya que se ha observado que niveles plasmáticos elevados de esta citoquina se asocian a un incremento de la morbimilidad cardiovascular.

Los pacientes con DM2 tienen un elevado riesgo cardiovascular y varios estudios han mostrado niveles más elevados de OPG en este grupo de pacientes. Sin embargo hasta la fecha ningún estudio ha analizado la importancia de la OPG como marcadora de enfermedad cardiovascular en una muestra exclusiva de pacientes con DM2. A su vez el papel de la OPG como predictora de osteoporosis y fractura vertebral en este grupo de pacientes está todavía por dilucidar.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Analizar el papel de la determinación sérica de OPG como predictora de enfermedad cardiovascular y enfermedad metabólica ósea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 .

2.2. Objetivos específicos

1. Comparar los niveles de OPG entre los pacientes con DM2 y el grupo control.
2. Evaluar la relación entre las concentraciones séricas de OPG, la densidad mineral ósea y los marcadores de remodelado óseo en pacientes con DM2.
3. Determinar el papel de la determinación sérica de OPG para predecir la presencia de osteoporosis y fracturas vertebrales en sujetos con DM2.
4. Analizar la relación entre los niveles séricos de OPG, los factores de riesgo y los marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular.
5. Evaluar la importancia de las concentraciones plasmáticas de OPG para predecir la presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2.

3.1. Población del estudio

ÁMBITO GEOGRÁFICO DEL ESTUDIO: Área de cobertura del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se trata de un hospital de tercer nivel con un Centro Periférico de Especialidades asociado. Es centro de referencia del área sur de la provincia de Granada y asiste una población aproximada de 300.000 habitantes. Los participantes en el estudio se seleccionaron a partir de las consultas del Servicio de Endocrinología situadas en el Centro Periférico de Especialidades y el propio Hospital.

POBLACIONES DE ESTUDIO:

POBLACIÓN DIANA: Todo individuo con residencia habitual en el área de referencia del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

POBLACIÓN ELEGIBLE: Todo sujeto perteneciente a la población diana que, durante el periodo de estudio, cumplió los siguientes criterios de inclusión y exclusión en el mismo:

Criterios de inclusión:

- Aceptación del consentimiento informado
- Régimen de vida ambulatorio
- Pacientes de raza caucásica
- Rango de edad entre 35-65 años.

Criterios de exclusión :

- Enfermedad metabólica ósea no osteoporótica:
 - + Hiperparatiroidismo primario
 - + Enfermedad ósea de Paget
 - + Hipercalcemia humoral

- Enfermedad asociada a alteraciones del sistema OPG/RANKL:
 - + Artritis reumatoide
 - + Mieloma óseo
 - + Metástasis ósea
- Insuficiencia renal establecida (creatinina sérica > 1.3 mg/dl)
- Accidente cerebro-vascular hemorrágico previo.
- Tratamiento concomitante con: glucocorticoides, antirresortivos, teriparatida, ranelato de estroncio, terapia estrogénica, tibolona.
- Diabetes Mellitus tipo 1.

La población elegible se dividió en:

CASOS: Se consideró “caso” todo sujeto perteneciente a la población elegible que, cumpliendo los criterios de inclusión en el estudio, estaba diagnosticado de diabetes tipo 2 según los criterios de la ADA (2005)

CONTROLES: Este grupo estuvo formado por aquella fracción de la población elegible que, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión en el estudio, no estaban diagnosticados de diabetes tipo 2. Se incluyeron pacientes con: cribado negativo para osteopenia y osteoporosis, patología tiroidea normofuncionante (nódulo simple, bocio multinodular) , hirsutismo idiopático , hiperprolactinemia idiopática y obesidad sin otros factores de riesgo.

Se incluyeron a 133 pacientes, 78 con diabetes mellitus tipo 2 y 55 controles, que se seleccionaron de forma consecutiva en el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2007.

3.2. Diseño del estudio

El diseño del estudio corresponde a un estudio transversal. El protocolo de estudio ha incluido para todos los sujetos:

- Historia clínica, encuesta nutricional, exploración física,
- Determinaciones bioquímicas
- Determinación de densidad mineral ósea
- Estudio de radiología vertebral
- Determinación del grosor de las capas intima y media carotídeas.

3.3. Variables del estudio

3.3.1. Variables clínico-demográficas

- Sexo.
- Edad en años.
- Peso en Kilogramos.
- Talla en metros.
- Índice de masa corporal: $\text{peso (Kg) / talla (m) }^2$
- Perímetro Abdominal (cm)
- Índice Cintura-Cadera.
- Tensión arterial : tomada con el paciente en sedestación durante al menos 5 minutos con esfignomanómetro de mercurio estándar (12-13 cm de longitud, 35 cm de ancho) . Se definió HTA si $TA \geq 140/90$ mmHg y/o tratamiento antihipertensivo.

- Antecedente familiar directo de enfermedad cardiovascular prematura : definido como evento cardiovascular en menores de 55 años en hombres y de 65 en mujeres.
- Factores de riesgo osteoporótico en población española (*Hernández JL et., al 2004*).
- Hábito tabáquico: se distinguieron dos grupos: no fumadores y tabaquismo activo.
- Hábito alcohólico: resultando 2 grupos: consumo de alcohol superior a 40 gr en varones y 24 gr en mujeres o bien inferior a esa cantidad.
- Actividad física: resultando 2 grupos: sedentario y no sedentario.
- Ingesta cálcica diaria: se estimó a partir de una encuesta nutricional que valora la frecuencia de consumo de varios productos, principalmente lácteos (*Fernandez S et al., 1997*).
- Tiempo en años de evolución de la diabetes.
- Complicaciones microvasculares de la diabetes: retinopatía, nefropatía y neuropatía clínica.
- Eventos cardiovasculares prevalentes: mediante anamnesis y revisión de la historia clínica se estableció si el paciente había presentado alguno de los siguientes procesos:
 - + Enfermedad Cerebro-vascular: ACV isquémico, Accidente isquémico transitorio.
 - + Enfermedad cardiaca de origen isquémico: IAM, Angina, revascularización coronaria.
 - + Enfermedad vascular periférica.

3.3.2. Variables analíticas

3.3.2.1. Marcadores de remodelado óseo

Formación ósea

Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (bALP): se determinó mediante ensayo inmunoradiométrico sobre fase sólida con doble anticuerpo monoclonal dirigido contra la misma molécula de fosfatasa alcalina esquelética (técnica de sandwich) con un kit comercial de IDS Ltd Boldon (Reino Unido) (OCTEIA™). Los valores normales oscilan entre 7.5-33.7 ug/L para mujeres postmenopausicas, 6.3-22.4 ug/L para mujeres postmenopáusicas y 7.4-31.3 para varones (Reyes-García R et al., 2008).

Osteocalcina (OC): su valoración se realizó mediante un kit de radioinmunoensayo suministrado por DiaSorin (Stillwater, Minnesota, USA), que utiliza como estándar y trazador BGP bovina, y como antisuero anti-BGP bovina de conejo, cuyos límites de normalidad son 1,8 y 6,6 ng/ml. La media de los valores de referencia proporcionados por la casa comercial oscilan entre 1.8-6.6 ng/ml. La precisión intraensayo es del 5.3% (CV) y la interensayo del 8.6% (Reyes-García R et al., 2008).

Resorción ósea

Actividad de la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP): sus niveles se determinaron mediante anticuerpos monoclonales (Bone TRAP® Assay. IDS Ltd). Los valores oscilan entre 1 y 4,9 UI/l según la edad y el sexo El CV intraensayo es de 4,7 % e interensayo del 9% (Gerdhem P et al., 2004).

Telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I (CTX) en suero : su medición se realizó con el kit Elecsys β CrossLaps(Roche Diagnostics SL, Barcelona, España), que es un ensayo tipo sandwich que utiliza dos anticuerpos monoclonales específicos para el β isómero del extremo C terminal del telopéptido del colágeno tipo I. El ensayo se realizó con el analizador automático Elecsys 2010 (Roche Diagnostics). El intervalo de medición oscila entre 0.01 y 6 ng/ml, con una variabilidad intra e interensayo inferior al 6% (Okabe R et al., 2001) . Los valores de normalidad (media +/- ds) varían en función de la edad y el sexo siendo en mujeres postmenopáusicas de 0,55 +/- 0,22 ng/ml (Reyes-García R et al., 2008).

3.3.2.2 Marcadores de osteoclastogénesis

Osteoprotegerina: Se determinó mediante un inmunoensayo enzimático diseñado para determinar osteoprotegerina directamente en fluidos biológicos (OPG ELISA BI-20402, BIO-MEDICA-GRUPPE Wien, Austria). Se basa en la utilización de anticuerpos con afinidad específica para la molécula de OPG que detecta las formas monoméricas y diméricas de OPG incluso las unidas a su ligando. La precisión interensayo (CV) fue < 10% y la interensayo < 12%.La sensibilidad del ensayo fue de 0,14 pmol/L (3 pg/ml). Los valores de referencia se encuentran entre 0 y 30 pmol/L (0-600 pg/ml) (Jung K et al., 2004).

3.3.2.3. Determinaciones hormonales

Hormona paratiroidea intacta (PTH-i): determinada por el kit Intact PTH suministrado por Roche Diagnostics SL Barcelona España. Es un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con anticuerpos monoclonales y técnica de sandwich. Los valores de referencia se

encuentran entre 15 y 65 pg/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo están en torno al 3 % (*Fernández-García D et al., 2008*).

25-hidroxitamina D (25OHD): su valoración se realizó mediante un kit 25-Hydroxyvitamin D 125I RIA suministrado por DiaSorin (Stillwater, Minnesota, USA). En la determinación de la 25-Vitamina D se realizan dos pasos: primero se realiza una rápida extracción del suero o plasma de la 25-OH-Vitamina D y otros metabolitos hidroxilados mediante acetonitrilo y posteriormente se utiliza un método de radioinmunoanálisis para la determinación de la 25-OH-vitamina D. Se consideran valores normales para el kit utilizado un rango entre 15 y 74 ng/ml (*Ersfeld DL et al., 2004*).

3.3.2.4. Otras determinaciones

Microalbuminuria: determinada mediante test inmunoturbidimétrico (Tina-quant® Albúmina) en una muestra de orina de primera hora de la mañana y definida como un cociente entre albúmina (mgr/dl) y creatinina (gr/dl) entre 30 y 300 mgr/gr (*Guder WC et al., 2001*).

Bioquímica básica de función renal ,hepática y perfil lipídico. Se definió dislipemia si C-LDL \geq 130 mgr/dl, Triglicéridos \geq 150 mgr/dl, HDL $<$ 40 mgr/dl en mujeres y $<$ 50 mgr/dl en varones o tratamiento con fármacos hipolipemiantes (*Third report of the National Cholesterol Education Program, 2002*).

Hemoglobina glicosilada (HbA1c) Se determinó mediante HPLC (*high pressure liquid cromography*) mediante el analizados ADAMS A1c (HA-8160) de menarini. (*Thevarajah TM et al., 2008*)

3.4. Técnicas radiológicas

3.4.1. Medición de masa ósea

La densidad mineral ósea se evaluó mediante absorciometría dual por rayos X (DXA), empleando para ello el equipo modelo Hologic QDR4500. Este densitómetro utiliza radiografías digitales cuantitativas para medir de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo (CMO) en gramos y la densidad mineral ósea (DMO) en gr/cm². En nuestro caso hicimos mediciones en columna lumbar (vértebras L2, L3 y L4) y fémur proximal (cuello, trocánter y triángulo de Ward). La precisión de la medida fue superior al 1% (C.V=1.0% con DMO=1.0 gr/cm²) y la resolución espacial de 1.5 mm. El tiempo de realización de la prueba es de 5 minutos para cada localización y la radiación a la que se somete al paciente de 2,9-5.0 mR, equivalente a la décima parte de la recibida durante la realización de una Rx de torax. El densitómetro se calibra a diario con un fantoma normalizado (Hologic X-Caliber, Hologic Inc., Walthman, MA). A fin de evitar falsas mediciones las vértebras fracturadas, que se identificaron mediante Rx de columna, se excluyeron de la medición de densidad ósea (*SEIOMM 2008*).

3.4.2. Estudio radiológico

Se efectuaron radiografías laterales de columna lumbar y torácica para evaluar la aparición de deformaciones en los cuerpos vertebrales desde T4 a L5. Las mediciones se hicieron según los criterios de Genant: con una regla transparente se miden las alturas anterior y posterior de las vértebras desde T4 a T12, y las alturas anterior, media y posterior de L1 a L5. En condiciones normales, en columna torácica, la altura anterior es, como

máximo, un 85% de la altura posterior. Se habla de fractura de grado 1 o deformidad leve cuando existe una reducción de la altura anterior, media o posterior de la vertebra entre un 20 y 25 %; fractura de grado 2 o deformidad moderada cuando la reducción es entre el 25 y el 40%, y fractura grado 3 o deformidad severa a una reducción del 40% de cualquier altura del cuerpo vertebral (*Van Kuijk C, Genant HK, 1995*)

3.4.3. Determinación del grosor de la íntima-media carotídea

Se midió mediante eco-doppler (TOSHIBA Vision 6000) en ambas carótidas a unos 10 mm proximales de la bifurcación carotídea mediante sonda de 7.5 MHz en modo B . La determinación se realizó por el mismo observador en todos los sujetos. Se realizaron 10 mediciones en cada carótida calculando la media para cada arteria y a su vez la media de las dos. Se expresa en milímetros y se definió GIM Patológico si $\geq 0,9$ mm y la presencia de placa de aterosclerosis si $GIM \geq 1,2$ mm o superior al 50% del GIM adyacente (*Junyent M et al., 2005*)

3.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 15.0, Chicago, EEUU).

Estudio descriptivo: Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas. La normalidad de los datos se determinó empleando el test de Kolmogorov-Smirnov.

Comparaciones entre grupos: Se comprobaron si hubo diferencias significativas en los niveles de OPG: 1) Entre pacientes diabéticos y no diabéticos; 2) En el grupo de diabéticos entre pacientes con o sin enfermedad y/o factores de riesgo cardiovasculares y de enfermedad ósea. Para tales comparaciones se utilizaron pruebas paramétricas (t de student, Anova) o no paramétricas (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis) en función de la distribución de la variable de interés. La relación entre las variables cuantitativas se analizaron usando un test de correlaciones bivariadas de Pearson, en el caso de una distribución normal, o de Spearman, si tenía una distribución no normal.

La asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher en el caso de que no se cumplieran las condiciones del primero.

Por último, se realizó un análisis multivariante mediante análisis de regresión logística para valorar el peso de la OPG en la enfermedad cardiovascular de los pacientes con DM2.

4. RESULTADOS

4.1 Características de los grupos de estudio

Las características de los pacientes que se incluyeron en cada grupo se muestran en las tablas 4.1 y 4.2.

Los pacientes con DM2 respecto a los controles mostraron una edad ligeramente mayor, fueron más obesos y las mujeres tuvieron más años de postmenopausia.

Tabla 4.1 Variables cuantitativas antropométricas y clínicas básicas.

	CONTROL	DM2	P
Nº Pacientes	55	78	
Edad (años)			
Minimo/ Máximo	39/65	35/65	
Media	55,1 ± 7,1	57,8 ± 6,4	p: 0,02
Peso (Kg)	77,9 ± 13,8	81,8 ± 15,8	p:0,14
Talla (m)	1,63 ± 0,08	1,61 ± 0,08	p: 0,18
IMC (kg/m²)	29,1 ± 5,9	31,2 ± 5,6	p: 0,04
Edad de menarquia	12,4 ± 1,3	12,2 ± 2,1	p: 0,65
Edad de menopausia	49,7 ± 3,8	48,9 ± 5,05	p: 0,55
Años de menopausia	7,4 ± 5,2	11,3 ± 7,5	p: 0,05
Ingesta Calcio(mgr/d)	658 ± 362	604 ± 280	p:0,33
Resultados expresados como media ± desviación típica. IMC: índice de masa corporal.			

Tabla 4.2 Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas.

	CONTROL	DM2	P
Nº Pacientes	55	78	
Sexo			
Mujeres	30 (54,5)	35 (44,8)	p: 0,27
Varones	25 (45,5)	43 (55,2)	
AP de Fractura	1(1,8)	7 (8,9)	p: 0,13
AF de Fractura	14 (25,5)	21 (26,9)	p: 0,85
Tabaquismo	8 (14,5)	14 (17,9)	p:0,60
Sedentarismo	21 (38,18)	42 (53,8)	p:0,07
Hábito enólico	7 (12,7)	5 (6,4)	p: 0,21
Resultados expresados como valor absoluto (%) AP: antecedente personal; AF : antecedente familiar.			

En las tablas 4.3 y 4.4 se describen las características de los pacientes con DM2 en función del sexo.

Las mujeres con DM2 mostraron un mayor IMC y un menor GIM que los varones, sin diferencias en la edad, tiempo de evolución de la diabetes y grado de control metabólico.

Tabla 4.3. Variables cuantitativas en pacientes con DM2 en función del sexo.

	TOTAL	VARONES	MUJERES	P
Nº Pacientes	78	43	35	
Edad	57,8 ± 6,4	57,3 ± 6,6	58,6 ± 6,09	0,37
Ev. Diabetes (años)	13,4 ± 7,5	13,2 ± 6,8	13,6 ± 8,4	0,82
IMC (Kg /m²)	31,2 ± 5,6	29,8 ± 4,2	32,9 ± 6,6	0,01
HbA1c %	8,0 ± 1,9	8,06 ± 2,0	7,9 ± 1,8	0,82
GIM (mm)	0,84 ± 0,19	0,91± 0,19	0,76 ± 0,16	0,001
Resultados expresados como media ± desviación típica IMC: índice de masa corporal. Ev.: evolución. GIM: grosor íntima-media				

Los varones mostraron una mayor prevalencia de GIM patológico, placa carotídea y hábito tabáquico que las mujeres. Encontramos un porcentaje elevado de pacientes hipertensos en el grupo de DM2 que fue significativamente más elevado en las mujeres con respecto a los varones.

Sólo una mujer presentó EVP sin diferencias significativas en el resto de enfermedades cardiovasculares (ACV, CI) ni en la prevalencia de complicaciones microvasculares y calcificaciones arteriales con respecto a los varones. El porcentaje de pacientes insulinizados y con criterios de dislipemia fue similar entre ambos sexos.

Tabla 4.4. Variables cualitativas en pacientes con DM2 en función del sexo.

	TOTAL	VARONES	MUJERES	P
Nº Pacientes	78	43	35	
Insulinización	50 (65)	26 (60)	24 (70)	0,35
Dislipemia	71 (92)	40 (93)	31 (88,6)	0,27
HTA	62 (79)	29 (67,4)	33 (94,3)	0,003
Tabaquismo	14 (18)	11(25,5)	3 (8,5)	0,05
Hábito Enólico	5 (6,4)	5 (11,6)	0 (0)	0,06
C. Microvasculares				
Retinopatía	35 (44,8)	22 (51)	13 (37,1)	0,21
Nefropatía	26 (33,3)	16 (37)	10 (28,6)	0,47
Neuropatía	40 (51,3)	26 (60)	14 (40)	0,09
ECV	45 (57,7)	28 (65)	17 (48,6)	0,14
ACV	16 (20,5)	9 (21)	7 (20)	0,91
CI	29 (37,2)	18 (42)	11 (31,4)	0,34
EVP	10 (12,8)	9 (21)	1 (3)	0,002
GIM Patológico	44 (56,4)	29 (67,4)	15 (42,9)	0,03
Placa carotídea	21 (26,9)	16 (37,2)	5 (14,3)	0,02
Calcificación vascular	25 (32,1)	17 (37,5)	8 (22,9)	0,06
ECV: enfermedad cardiovascular. ACV: accidente cerebrovascular. CI: cardiopatía isquémica EVP: enfermedad vascular periférica. GIM: grosor íntima-media. Resultados expresados como valor absoluto (%)				

4.2. Densidad mineral ósea.

En las tablas 4.5 y 4.6 se analizan las diferencias en la DMO entre los grupos de estudio de forma global y en función del sexo.

Tabla 4.5 Comparación de variables densitométricas entre grupos

	CONTROL (n: 55)	DM2 (n: 78)	P
DMO CL (g/cm²)	1,00 ± 1,46	0,95 ± 0,14	p: 0,04
T-Score CL	-0,81 ± 1,33	-1,33 ± 1,30	p: 0,03
Z-Score CL	0,00 ± 1,33	-0,34 ± 1,32	p: 0,15
DMO CF(g/cm²)	0,82 ± 0,11	0,81 ± 0,12	p: 0,89
T-Score CF	-0,49 ± 0,98	-0,59 ± 1,00	p:0,59
Z-Score CF	0,40 ± 0,95	0,46 ± 0,98	p: 0,74
DMO TC (g/cm²)	0,90 ± 0,12	0,90 ± 0,14	p: 0,93
T-Score TC	-0,52 ± 0,92	-0,60 ± 0,99	p:0,64
Z-Score TC	-0,007 ± 0,94	0,07 ± 0,96	p: 0,64
AP: antecedente personal. AF: antecedente familiar. DMO: densidad mineral ósea. CL: columna lumbar; CF: cuello femoral. TC: total de cadera. Resultados expresados como media ± desviación típica.			

En el análisis general de los datos encontramos una menor DMO a nivel lumbar en los pacientes con DM2. Sin embargo al tener en cuenta el sexo objetivamos una tendencia a una menor DMO CL sólo en el grupo de mujeres. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas y se debían fundamentalmente a la mayor edad media de la mujeres con DM2 ya que al ajustar por este factor el valor de la p fue de 0,71.

Tabla 4.6. Comparación de la DMO CL en función del sexo.

	Control	DM2	P
Mujeres	0,99 ± 0,13	0,93 ± 0,15	0,07
Varones	1,01 ± 0,16	0,96 ± 0,13	0,22

DMO: densidad mineral ósea. CL: columna lumbar; Resultados expresados como media ± desviación típica.

4.3. Marcadores de remodelado y hormonas calciotropas

Los pacientes con DM2 presentaron menores niveles séricos de marcadores de resorción ósea (TRAP, CTX) y de PTHi, y mayores niveles plasmáticos de calcio y fósforo sin diferencias en los marcadores de formación (FAo , OC) ni en las cifras de vitamina D (Tabla 4.7)

Tabla 4.7. Diferencias en MRO y hormonas calciotropas entre ambos grupos.

	CONTROL (n: 55)	DM2 (n: 78)	P
FA ósea (µg/l)	12,96 ± 6,73	14,83 ± 6,50	p: 0,11
OC (ng/ml)	1,45 ± 1,21	1,48 ± 1,25	p: 0,91
TRAP (UI/l)	1,85 ± 0,81	1,39 ± 0,99	p: 0,008
CTX (ng/ml)	0,33 ± 0,15	0,20 ± 0,12	p: 0,000
Calcio (mg/dl)	9,37 ± 0,39	9,65 ± 0,50	p: 0,001
Fósforo (mg/dl)	3,47 ± 0,48	3,72 ± 0,57	p: 0,01
PTH i (pg/ml)	50,22 ± 18,99	38,35 ± 18,20	p: 0,001
25 OH vitamina D (ng/ml)	21,30 ± 11,05	17,81± 11,15	p: 0,07
	Media ± Desviación típica		

En el grupo con DM2 los varones mostraron menores niveles séricos de CTX y PTHi que las mujeres sin diferencias en el resto de parámetros medidos (Tabla 4.8).

Tabla 4.8. Niveles de MRO y hormonas calciotropas en DM2 en función del sexo.

	MUJERES (n: 35)	VARONES (n: 43)	P
FA ósea (µg/l)	16,57 ± 8,26	13,39 ± 4,16	p: 0,03
OC (ng/ml)	1,62 ± 1,33	1,35 ± 1,19	p: 0,36
TRAP (UI/l)	1,56 ± 1,02	1,26 ± 0,96	p: 0,19
CTX (ng/ml)	0,26 ± 0,14	0,16 ± 0,08	p: 0,000
Calcio (mg/dl)	9,37 ± 0,51	9,59 ± 0,49	p: 0,2
Fósforo (mg/dl)	3,86 ± 0,45	3,61 ± 0,64	p: 0,07
PTH i (pg/ml)	43,75 ± 19,89	33,53 ± 15,23	p: 0,01
25 OHD (ng/ml)	18,06 ± 12,45	17,61± 10,09	p: 0,86
Media ± Desviación típica			

4.4. Osteoporosis y fractura vertebral.

Aunque de forma global los pacientes con DM2 presentaron una mayor prevalencia de osteoporosis que los controles, estas diferencias desaparecieron al tener en cuenta la mayor edad media de la población diabética (p:0,13). Tampoco encontramos diferencias en la proporción de pacientes con fractura vertebral entre ambos grupos (Tabla 4.9).

Tabla 4.9. Prevalencia de fractura vertebral y osteoporosis en función del grupo de estudio.

	CONTROL (n: 55)	DM2 (n: 78)	P
Fractura Vertebral	10 (21,7)	20 (27,7)	p: 0,46
Osteoporosis	5 (9,2)	15 (22,4)	p: 0,05
Resultados expresados en valor absoluto (%)			

En los pacientes con DM2, los varones presentaron mayor porcentaje de fracturas vertebrales que las mujeres sin llegar a alcanzar la significación estadística. No observamos diferencias en la prevalencia de osteoporosis (Tabla 4.10)

Tabla 4.10. Prevalencia de fractura vertebral y osteoporosis en función del sexo en DM2.

	VARONES (n: 43)	MUJERES (n: 35)	P
Fractura Vertebral	14 (37)	6 (17,6)	0,07
Osteoporosis	7(19)	8 (26,6)	0,44
Resultados expresados en valor absoluto (%)			

4.5. Osteoprotegerina.

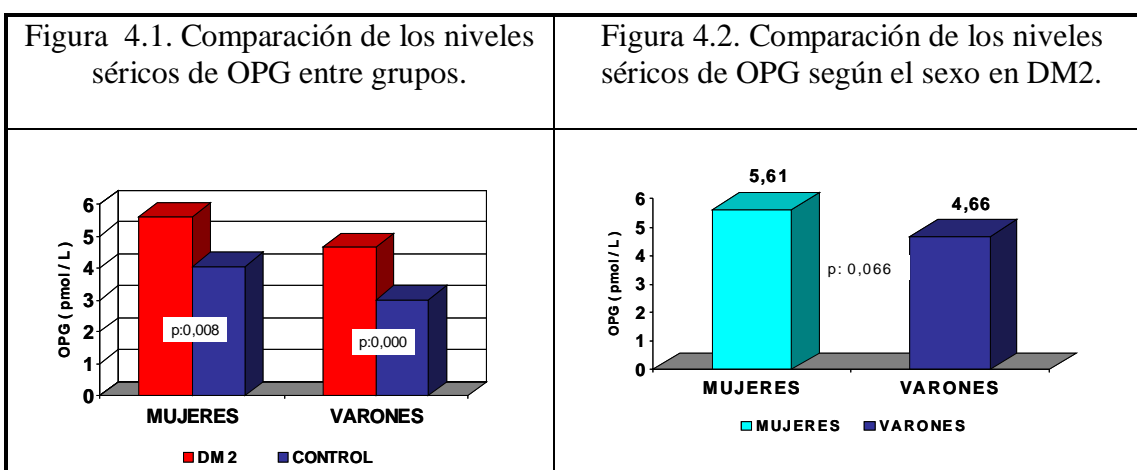
4.5.1. Niveles séricos de OPG en función del grupo de estudio.

Los pacientes con DM2 tuvieron cifras de OPG significativamente más elevadas que el grupo control tanto en mujeres como en varones ($5,09 \pm 2,23$ vs $3,56 \pm 1,69$ pmol/L, $p:0,000$). Estas diferencias se mantuvieron dentro de la significación estadística al corregir por la diferencia de edad entre ambos grupos ($p: 0,000$).

En el grupo de DM2 las mujeres mostraron niveles séricos de OPG más elevados que los varones siendo esta diferencia próxima a la significación estadística ($p: 0,06$). Tabla 4.11, Figuras 4.1 y 4.2.

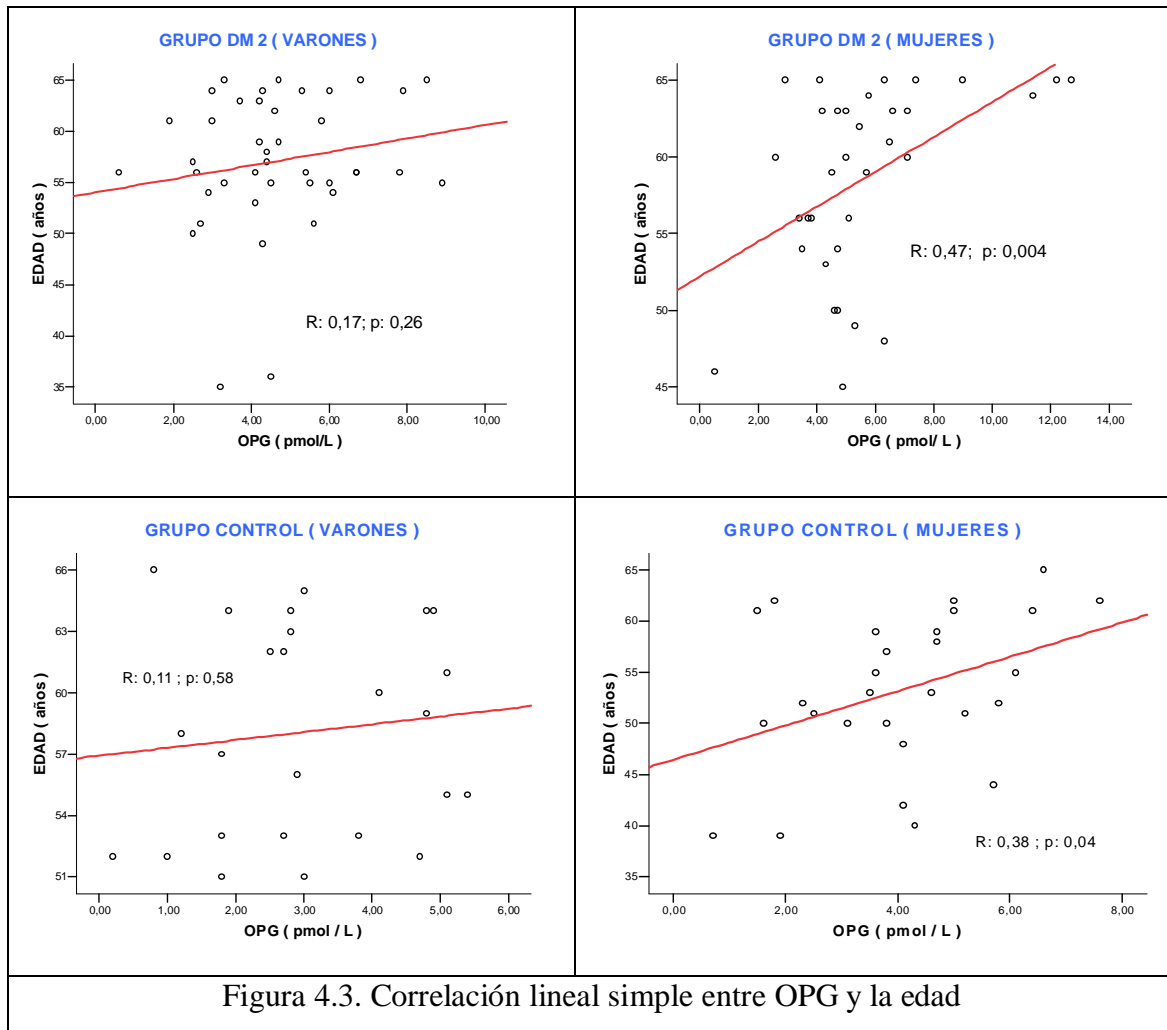
Tabla. 4.11. Comparación de niveles séricos de OPG en función del Grupo de estudio.

	MUJERES		VARONES	
	CONTROL	DM2	CONTROL	DM2
OPG (pmol/L)	4,05 ± 1,71	5,61 ± 2,58	3,02 ± 1,51	4,66 ± 1,82
	$p:0,008$		$p:0,000$	
Resultados expresados como media ± desviación típica.				



4.5.2. Correlación de la OPG con la edad

En las mujeres los niveles séricos de OPG se correlacionaron de forma significativa con la edad tanto en el grupo control ($r:0,38$; $p: 0,04$) como en las pacientes con DM2 ($r:0,47$; $p:0,004$). Sin embargo en varones no encontramos correlaciones significativas (Figura4.3).



4.5.3. OPG y parámetros de enfermedad ósea en el grupo con DM2

4.5.3.1. OPG y factores de riesgo de osteoporosis y fractura.

En las tablas 4.12 y 4.13 se representa la relación de los niveles séricos de OPG con los principales factores de riesgo de osteoporosis y fractura.

Encontramos una correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas de OPG con y los años transcurridos desde la menopausia. No objetivamos relaciones significativas con el resto de factores de riesgo.

Tabla 4.12. OPG y factores de riesgo cualitativos de osteoporosis y/o fractura.

	SI	NO	P
Antecedente Personal de Fractura	6,12 ± 3,10	4,99 ± 2,13	0,34
Antecedente Familiar de Fractura	5,34 ± 2,16	5,00 ± 2,27	0,48
Sedentarismo	5,45 ± 2,16	4,65 ± 2,27	0,12
Menopausia	5,83 ± 2,60	4,22 ± 2,60	0,38
Tabaquismo activo	5,06 ± 1,91	5,10 ± 2,32	0,91
Hábito Enólico	5,32 ± 1,66	5,08 ± 2,28	0,51
Caidas Frecuentes	4,45 ± 1,33	5,15 ± 2,29	0,41

Tabla 4.13. Correlación entre la OPG y los factores de riesgo cuantitativos de osteoporosis y/o fractura.

	Correlación	Significación
PESO	-0,05	0,67
IMC	0,19	0,10
Años desde la Menopausia	0,58	0,001
Nº de Hijos	0,16	0,37
Ingesta de Calcio diario	0,08	0,46

4.5.3.2. OPG y densidad mineral ósea.

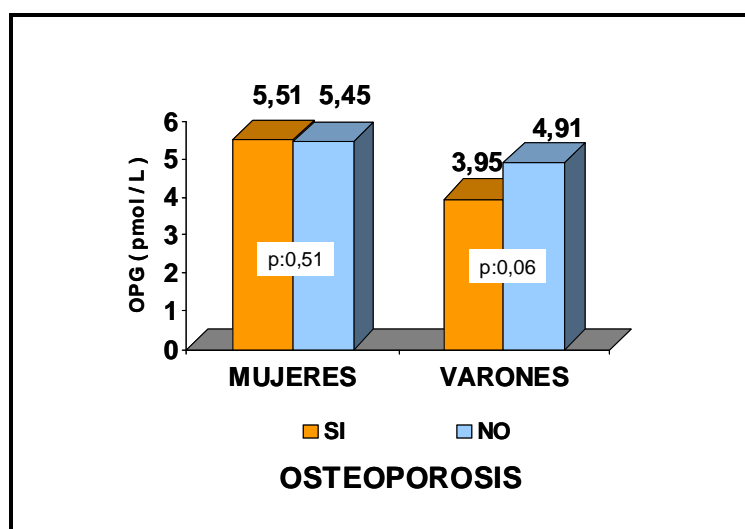
No encontramos correlación entre los niveles séricos de OPG y los diferentes parámetros de densidad mineral ósea ni en varones ni en mujeres con DM2 (Tabla 4.14).

Tabla 4.14. Correlación entre niveles OPG y DMO en DM2

	VARONES		MUJERES	
	Correlación	Significación	Correlación	Significación
Tscore CL	0,18	0,27	-0,18	0,32
Tscore CF	0,13	0,42	-0,18	0,31
Tscore CT	0,09	0,58	-0,14	0,43
DMO CL	0,18	0,28	-0,14	0,44
DMO CF	0,11	0,49	-0,19	0,29
DMO CT	0,06	0,68	-0,13	0,46
Zscore CL	0,22	0,19	-0,03	0,87
Zscore CF	0,15	0,35	-0,04	0,81
Zscore CT	0,10	0,52	0,015	0,93

En varones los pacientes con osteoporosis mostraron niveles séricos de OPG más bajos que aquellos con osteopenia o densidad mineral ósea normal, si bien estas diferencias estuvieron próximas a la significación estadística (Figura 4.4).

Figura 4.4. Comparación de los niveles de OPG según la presencia de Osteoporosis.



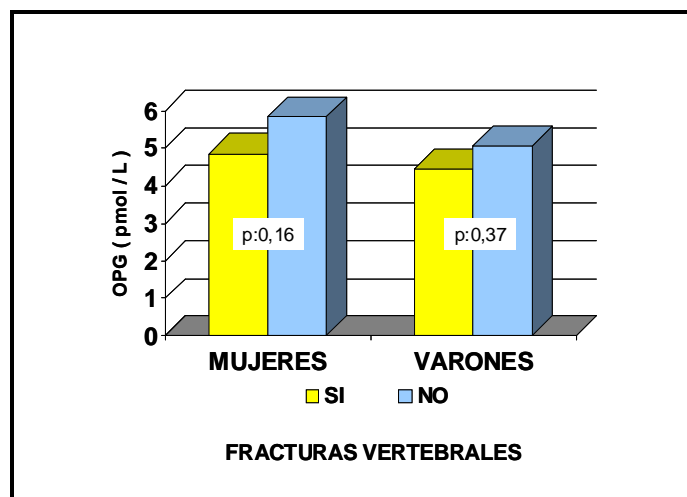
4.5.3.3. OPG y fracturas vertebrales.

No encontramos diferencias significativas en los niveles séricos de OPG en función de la presencia o no de fracturas vertebrales (Tabla 4.15. Figura 4.5)

Tabla 4.15. Comparación de los niveles séricos de OPG en función de la presencia de fractura vertebral.

OPG (pmol/L)	MUJERES		VARONES	
	Fracturados	Sin Fractura	Fracturados	Sin Fractura
	4,85 ± 3,94	5,84 ± 2,28	4,45 ± 1,89	5,05 ± 1,82
	Media ± desviación típica p:0,16		Media ± desviación típica p:0,37	

Figura 4.5 Comparación de los niveles séricos de OPG según la presencia de fractura vertebral.



4.5.3.4. OPG, marcadores de remodelado y hormonas calciotropas.

Los niveles séricos de OPG no se correlacionaron de manera significativa con los marcadores de remodelado óseo ni con las hormonas calciotropas en los pacientes con DM2 (Tabla 4.16).

Tabla 4.16. Correlación entre OPG, MRO y hormonas calciotropas.

	PTHi	CTX	OC	OPG	25OHD	FAo
CTX	0,60**					
OC	0,22	0,36 **				
OPG	0,04	-0,05	-0,13			
25OHD	-0,15	-0,07	-0,18	0,06		
Fao	0,18	0,35**	0,08	0,02	0,08	
TRAP	0,02	-0,01	-0,29*	0,11	0,27*	0,01
Correlación Pearson: Significación : * p<0,05; ** p<0,01.						

4.5.4. OPG y enfermedad vascular en pacientes con DM2.

4.5.4.1. OPG y variables clínicas y antropométricas básicas.

Los niveles séricos de OPG se correlacionaron de forma significativa con el tiempo de evolución de la diabetes no encontrando relación ni con la glucemia basal ni con el grado de control metabólico (Tabla 4.17).

Tabla 4.17. Correlación de la OPG con variables cuantitativas.

	Correlación	Significación
Evolución de la Diabetes	0,24	0,04
Glucosa sérica	0,08	0,45
HbA1c	0,14	0,22

Al considerar el sexo los niveles séricos de OPG se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de la diabetes solo en varones (mujeres r: 0,06; p: 0,73; varones r: 0,32; p: 0,04), persistiendo la ausencia de asociación con los parámetros de control metabólico en ambos sexos.

No encontramos diferencias significativas en los niveles séricos de OPG en función del tratamiento recibido para el control de la diabetes (Tabla 4.18).

Tabla 4.18. Relación de la OPG con el tratamiento prescrito para la diabetes.

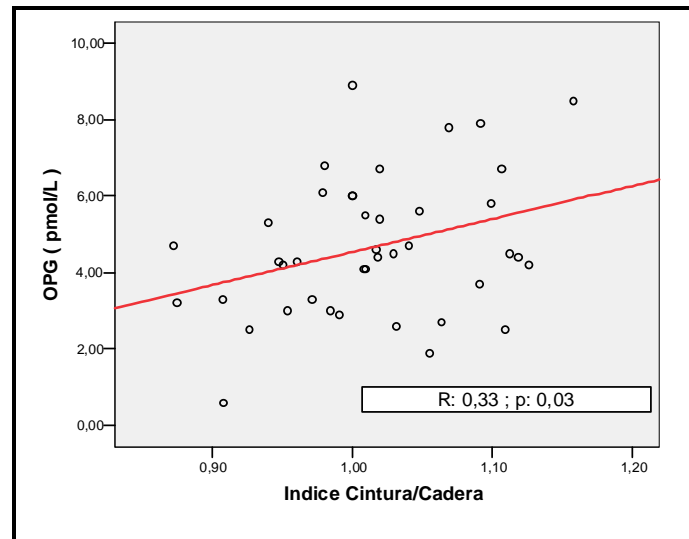
	ADOs	Insulina	ADOs + Insulina	Significación
OPG (pmol/ L)	4,95 ± 2,66	5,34 ± 1,59	5,13 ± 2,28	P > 0,05
ADOs: Antidiabéticos Orales. Resultados expresados como media ± desviación típica.				

No objetivamos relación entre los niveles séricos de OPG y el grado de obesidad abdominal en mujeres. En varones la OPG se correlacionó de forma significativa con el índice cintura-cadera (Tabla 4.19., Figura 4.6).

Tabla 4.19. Correlación entre OPG, perímetro abdominal e índice cintura-cadera.

	VARONES		MUJERES	
	Correlación de Pearson	Significación	Correlación de Pearson	Significación
P. Abdominal	0,19	0,27	0,12	0,48
Índice Cintura/Cadera	0,33	0,03	-0,03	0,88

Figura 4.6. Correlación entre OPG e índice cintura-cadera en varones.



4.5.4.2. OPG y complicaciones microvasculares.

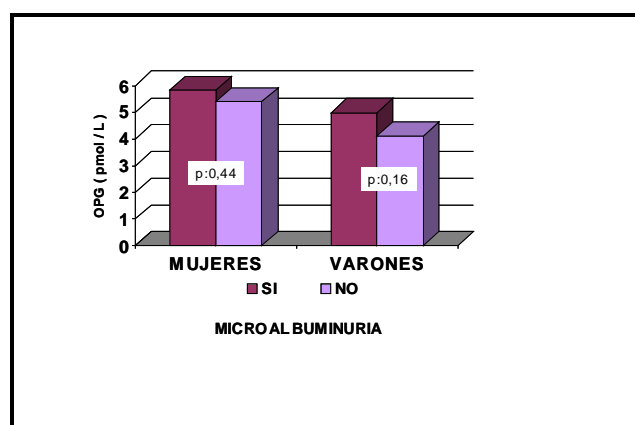
No encontramos diferencias significativas en los valores séricos de OPG entre aquellos pacientes con presencia de alguna complicación propia de la DM2 y los que no la presentaron al ingreso en el estudio (Tabla 4.20).

Tabla 4.20. Niveles de OPG en función de la presencia de Complicaciones Microvasculares.

	MUJERES			VARONES		
	SI	NO	P	SI	NO	P
Retinopatía	5,93 ± 3,51	5,44 ± 1,98	0,88	4,64 ± 2,08	4,68 ± 1,57	0,75
Nefropatía	6,69 ± 3,51	5,37 ± 1,78	0,51	5,04 ± 2,06	4,44 ± 1,68	0,42
Neuropatía	6,55 ± 3,12	5,26 ± 1,81	0,19	4,49 ± 1,95	4,92 ± 1,64	0,36
OPG (pmol/ L).						
Resultados expresados como media ± desviación típica.						

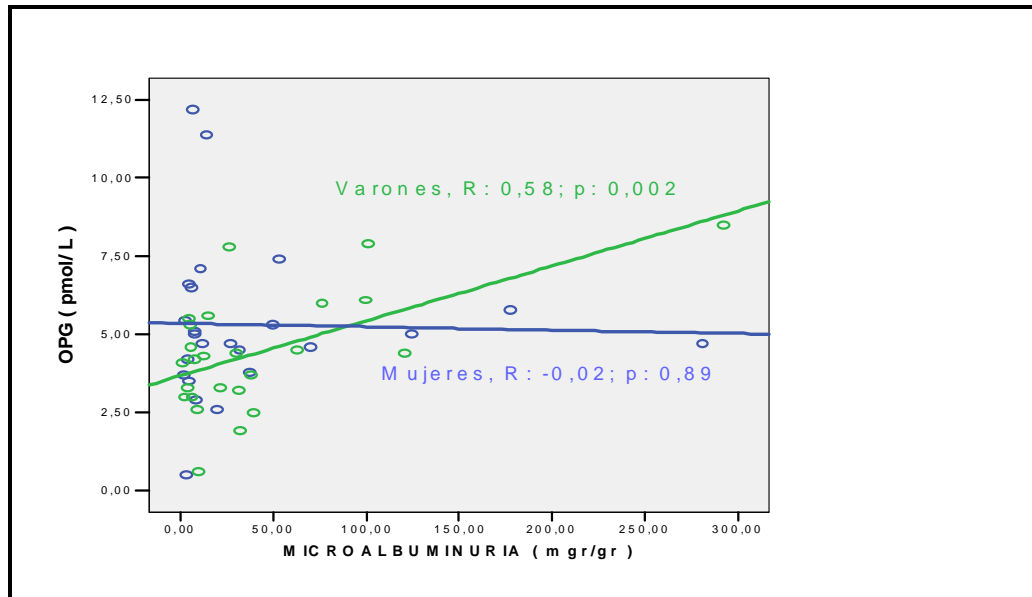
Tampoco encontramos diferencias en las cifras de OPG entre aquellos pacientes con microalbuminuria positiva (30-300 mgr/gr) y los pacientes con albuminuria < 30 mgr/gr (Figura 4.7).

Figura 4.7. Niveles séricos de OPG en función de la presencia de Microalbuminuria.



Al analizar la relación entre la OPG y la concentración de microalbuminuria encontramos , en varones, una correlación positiva y estadísticamente significativa ($r:0,58$; $p: 0,02$) , mientras que en mujeres no objetivamos relación alguna ($r:-0,02$; $p: 0,89$) (Figura 4.8).

Figura 4.8. Correlación entre OPG y microalbuminuria en función del sexo.



4.5.4.3. OPG y factores de riesgo cardiovascular

1. OPG y Antecedente Familiar de ECV precoz

Sólo 9 pacientes con DM2 refirieron antecedente familiar de ECV precoz (n:4 en varones y n:5 en mujeres) no encontrando diferencias significativas en las concentraciones de OPG con respecto a aquellos sin este factor de riesgo cardiovascular (Tabla 4.21).

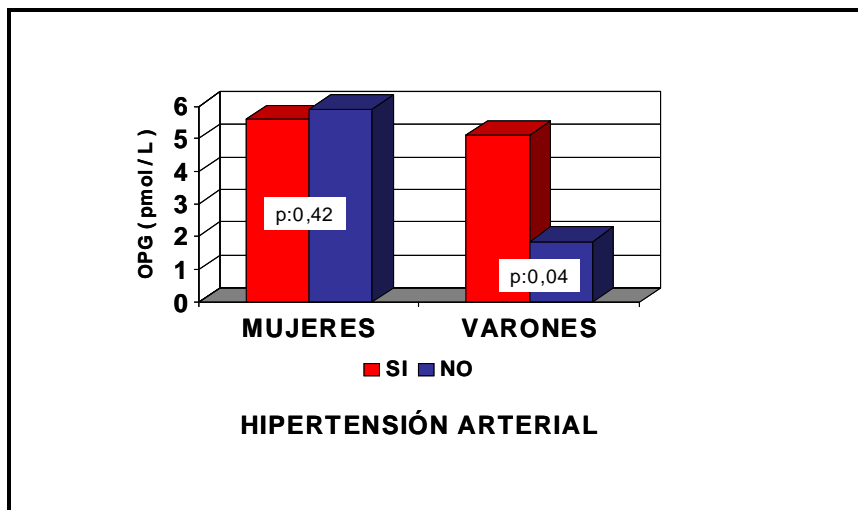
Tabla 4.21. Comparación de niveles de OPG en función de la presencia familiar de ECV precoz.

	MUJERES			VARONES		
	SI	NO	P	SI	NO	P
AF ECV Precoz	4,39 ± 0,79	5,83 ± 2,73	0,16	4,43 ± 1,66	4,70 ± 1,89	0,63
OPG (pmol/ L). Resultados expresados como media ± desviación típica. AF. ECV.: antecedente familiar de enfermedad cardiovascular.						

2. OPG e hipertensión arterial

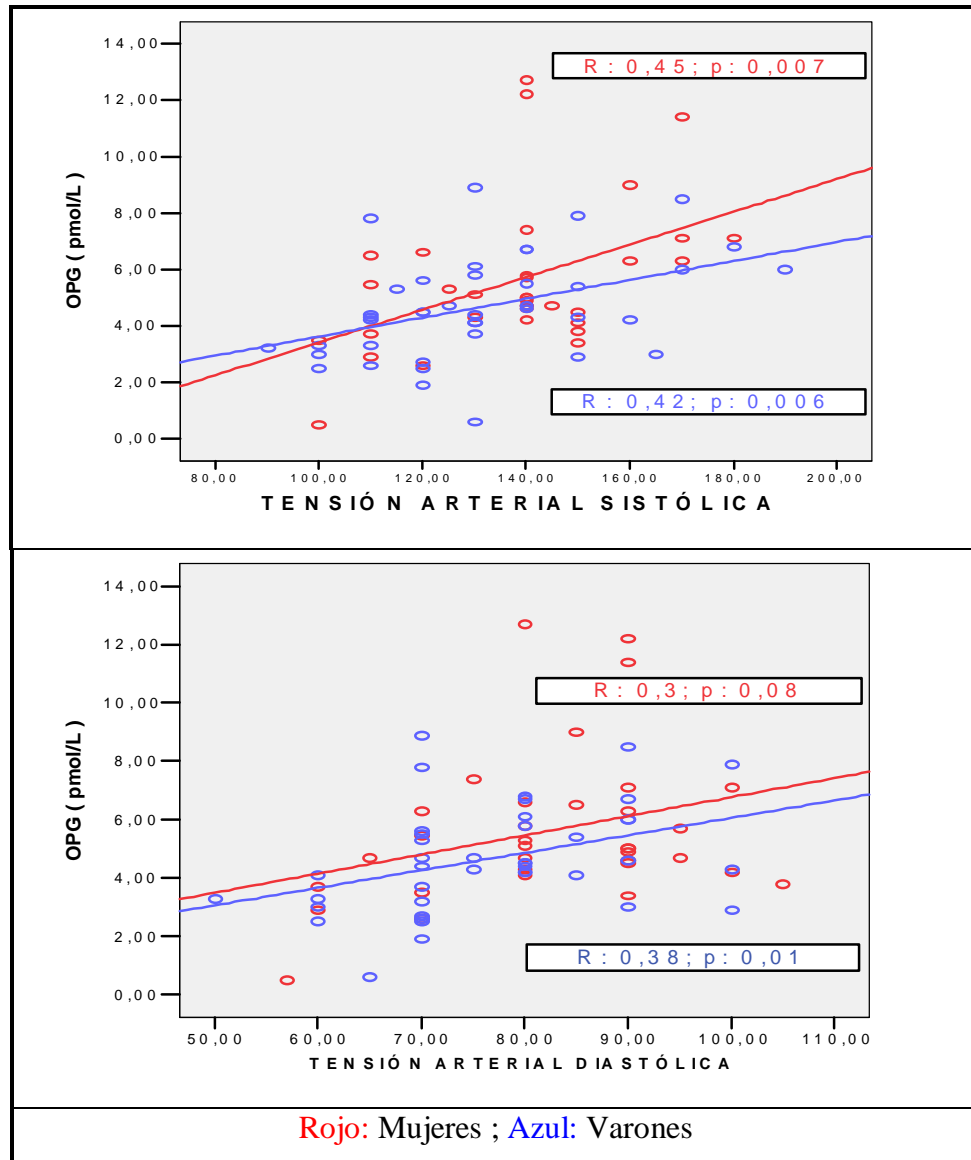
Los varones con HTA mostraron niveles significativamente más elevados de OPG que los no hipertensos. En mujeres no encontramos diferencias significativas si bien el número de pacientes sin HTA fue muy bajo (n: 2) lo que podría limitar el resultado estadístico (Figura 4.9).

Figura 4.9. Comparación de los niveles de OPG en función de la presencia de HTA.



La OPG se correlacionó de forma significativa con las cifras de TAs en ambos sexos (varones: $r:0,42$; $p:0,006$ / mujeres: $r:0,45$; $p:0,007$) y con la TAd en varones ($r:0,38$; $p:0,01$), rozando la significación estadística en mujeres ($r:0,3$; $p:0,08$). Esta significación persistió al corregir por el posible efecto de la edad en mujeres ($p:0,02$). (Figura 4.10).

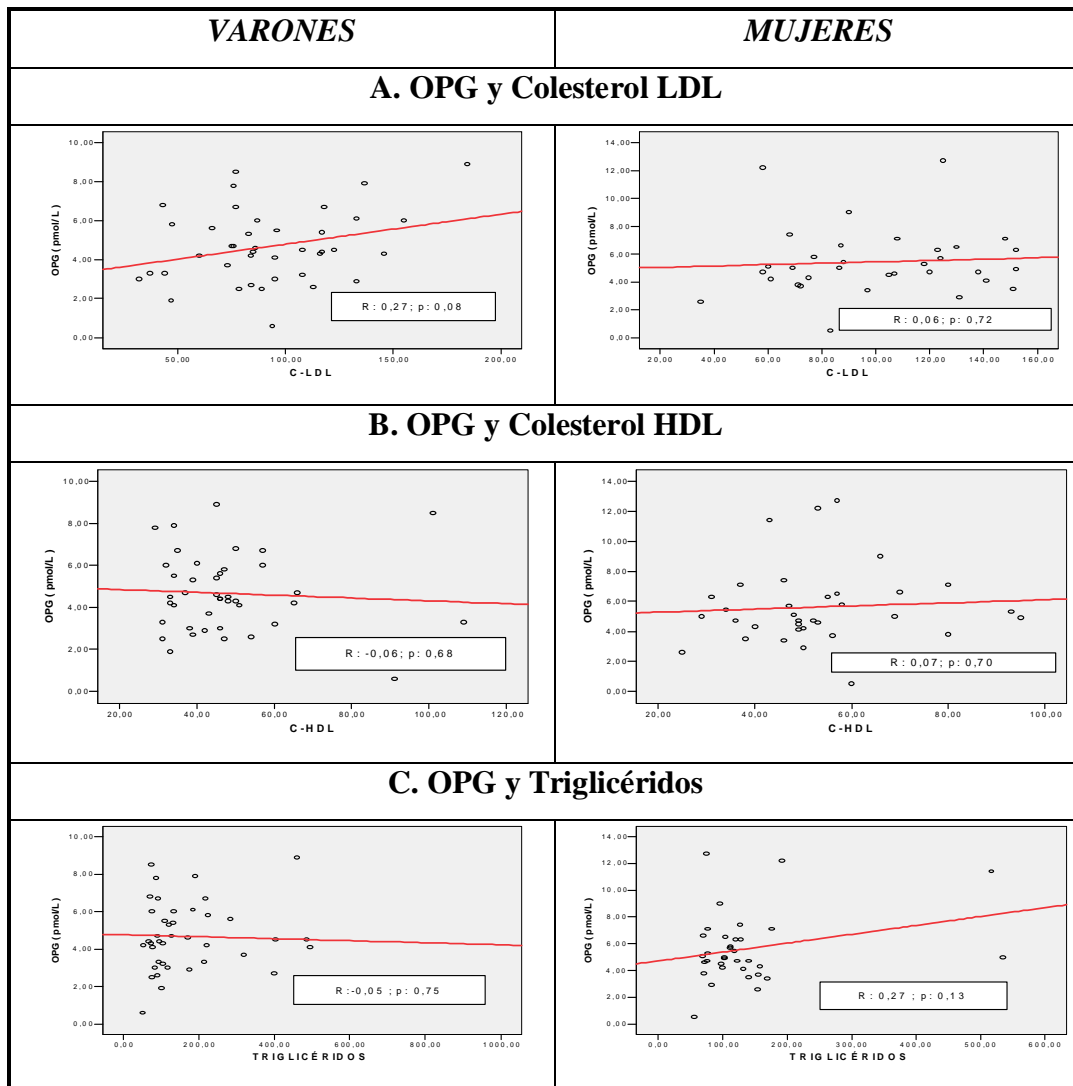
Figura 4.10. Correlación de OPG con la tensión arterial.



3. OPG y lípidos

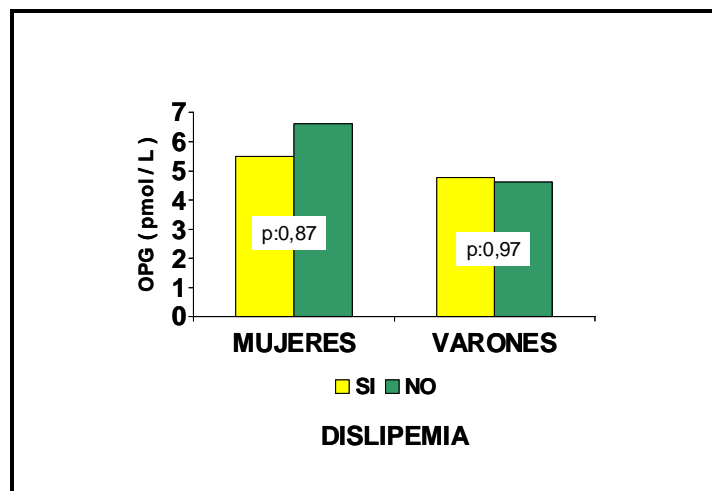
No encontramos una correlación significativa entre la OPG y el nivel de C-LDL, C-HDL ni Triglicéridos en ambos sexos (Figura 4.11).

Figura 4.11 Correlación entre OPG y Lípidos



Tampoco encontramos diferencias significativas en los niveles plasmáticos de OPG entre los pacientes con dislipemia y aquellos sin alteraciones en el perfil lipídico. Sin embargo el número de pacientes sin dislipemia fue muy bajo, 4 en el grupo de mujeres y 2 en el de varones (Figura 4.12).

Figura 4.12. Comparación de los niveles de OPG en función de la presencia de dislipemia



4. OPG y Homocisteína.

No encontramos relación entre los niveles séricos de OPG y las concentraciones plasmáticas de homocisteína en varones ni en mujeres (Tabla 4.22).

Tabla 4.22. Correlación de OPG con homocisteína

	VARONES		MUJERES	
	Correlación de Pearson	Significación	Correlación de Pearson	Significación
Homocisteína (mmol/L)	0,15	0,38	0,07	0,72

5. OPG y hábitos tóxicos (sedentarismo, tabaquismo y hábito enólico).

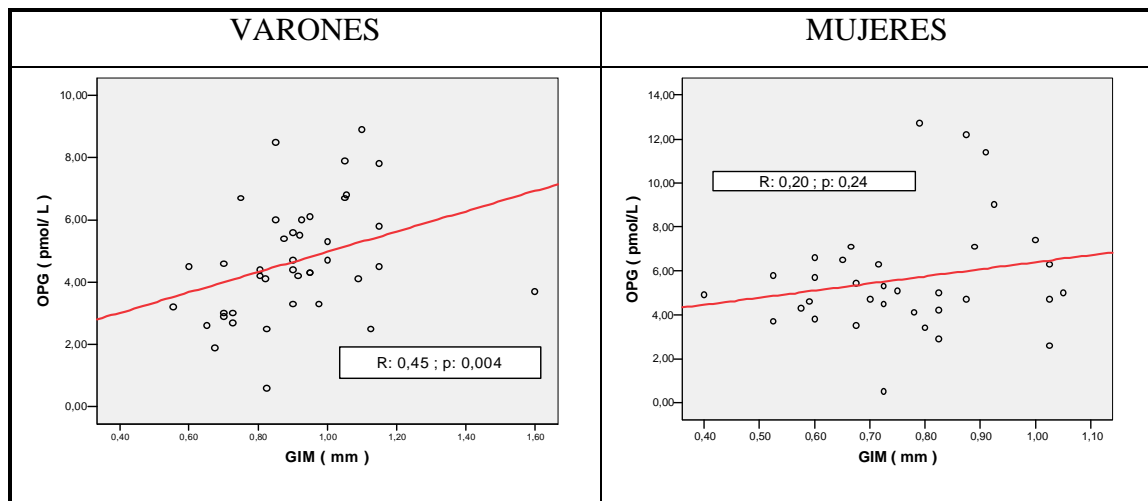
Como describimos previamente (apartado 4.5.3.1 ; Tabla 4.12) no encontramos diferencias significativas en los valores séricos de OPG entre los pacientes con tabaquismo activo, hábito enólico o sedentarismo y aquellos sin hábitos tóxicos .

4.5.4.4. OPG y Marcadores Subrogados de ECV.

1. OPG y lesión en la pared carotídea.

La OPG se correlacionó de forma significativa con el grosor íntima-media en varones ($r: 0,45$; $p:0,004$) pero no en mujeres ($r:0,20$; $p:0,24$) (Figura 4.13).

Figura 4.13. Correlación entre OPG y el grosor íntima-media carotídeo.



En ambos sexos los pacientes con CIM patológico tuvieron niveles séricos de OPG significativamente más elevados que los sujetos con CIM dentro de la normalidad. De igual forma los pacientes con presencia de placa carotídea mostraron concentraciones más elevadas de OPG.

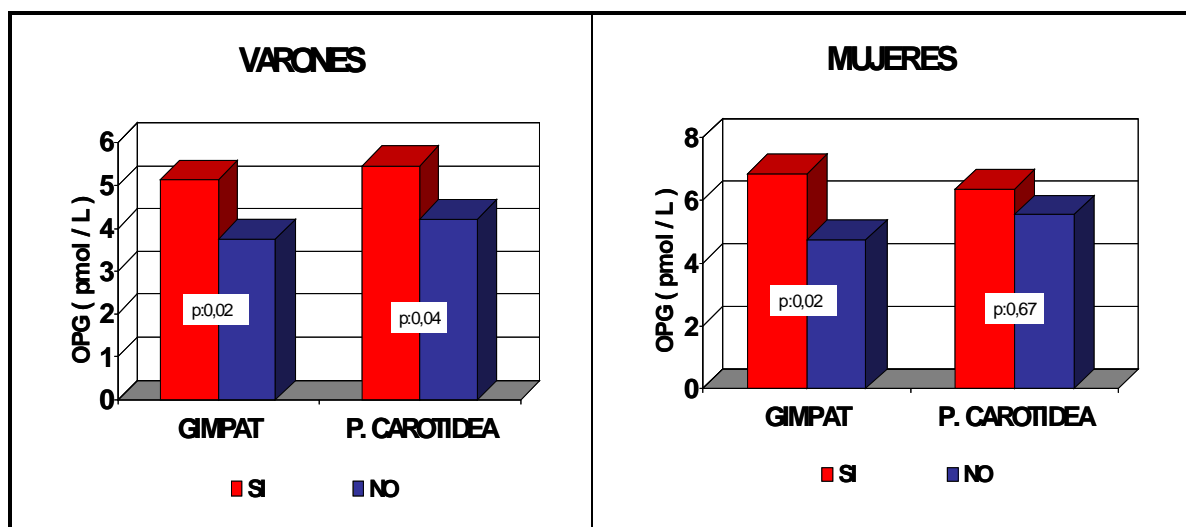
Estas diferencias alcanzaron la significación estadística en los varones mientras que en las mujeres no se obtuvo significación, probablemente debido al bajo número de pacientes con placa carotídea en este grupo ($n: 5$) (Tabla 4.23; Figura 4.14).

Tabla 4.23. Comparación de Niveles de OPG en función de la presencia de lesión en la pared carotídea (GIM patológico, Placa Carotídea).

	MUJERES			VARONES		
	SI	NO	P	SI	NO	P
GIM. PAT	6,83 ± 3,32	4,76 ± 1,48	0,02	5,12 ± 1,59	3,76 ± 1,98	0,02
Placa Carotídea	6,38 ± 3,15	5,55 ± 2,53	0,67	5,46 ± 1,67	4,20 ± 1,81	0,04

OPG (pmol/ L). Resultados expresados como media ± desviación típica.
GIM. PAT: grosor íntima-media patológico

Figura 4.14. Niveles de OPG en función de la presencia de lesión en la pared carotídea.

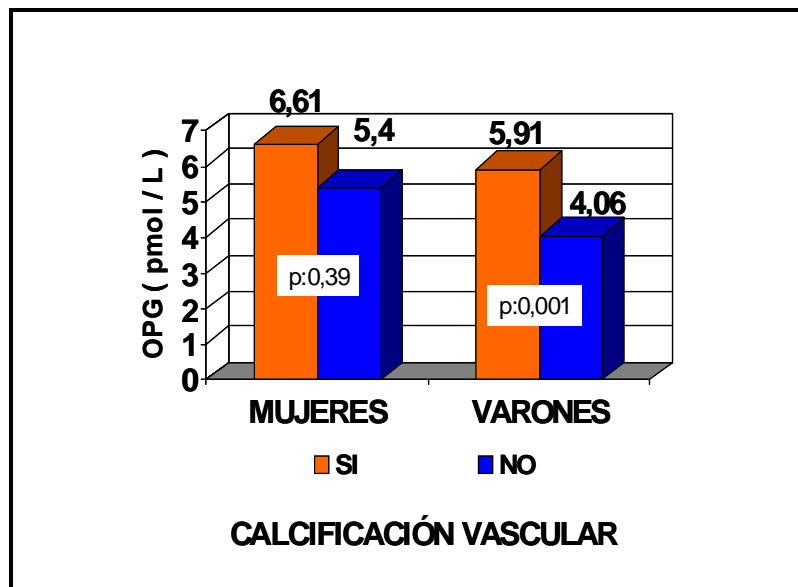


En varones, ninguna de las variables relacionadas de forma significativa con la OPG (TAs, TAd, HTA, microalbuminuria) se asociaron a un mayor riesgo de lesiones en la pared carotídea. La OR por cada incremento de una unidad de OPG fue de 1,66 (1,04-2,66,p:0,03) para GIM patológico y de 1,5 (1,01-2,25,p: 0,04) para la presencia de placa carotídea. Sin embargo, en mujeres al tener en cuenta los años de postmenopausia , la OPG no se asoció de forma significativa con la presencia de GIM patológico (p: 0,67).

2. OPG y calcificación de aorta abdominal

Los niveles séricos de OPG fueron significativamente más elevados en varones con presencia de calcificación vascular. Sólo 7 mujeres presentaron depósitos de calcio en aorta abdominal y aunque tuvieron niveles más elevados de OPG que las mujeres sin calcificación estas diferencias no fueron significativas (Figura 4.15)

Figura 4.15. Niveles de OPG en función de la presencia de calcificación vascular.



La TAs, TAd, OPG, HTA y microalbuminuria fueron predictores significativos de la presencia de calcificación a nivel abdominal. Sin embargo la OPG fue la única variable que mantuvo la significación estadística en el modelo multivariante con una OR de 2,08 (1,2-3,59; p:0,009).

4.5.4.5. OPG y enfermedad cardiovascular.

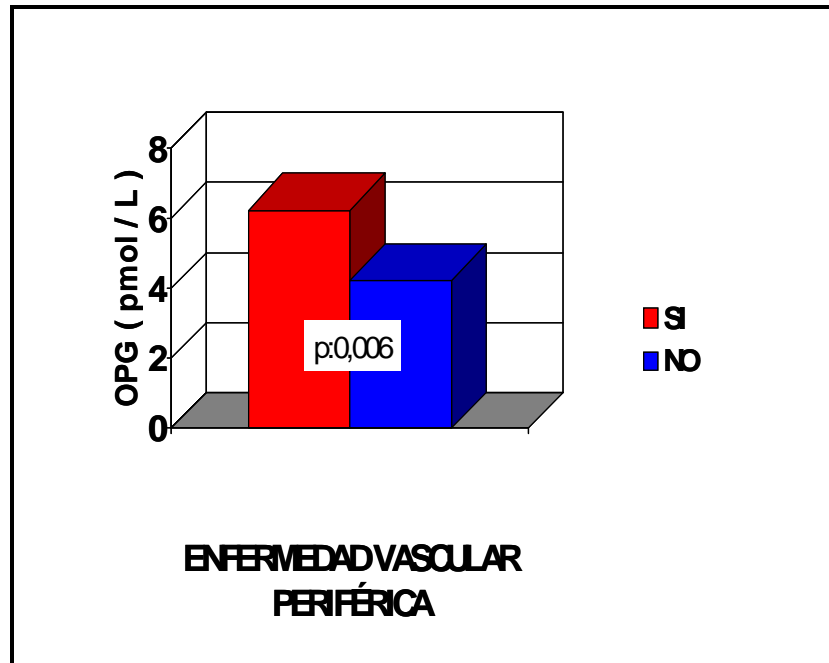
No encontramos diferencias significativas en los niveles séricos de OPG entre los pacientes con y sin ECV de forma global. Al analizar por el subtipo de enfermedad de nuevo no encontramos diferencias entre los pacientes con y sin CI o ACV. Sin embargo los pacientes con EVP presentaron niveles significativamente más elevados de OPG que los sujetos sin EVP. En este grupo, al ajustar por el sexo, se mantuvo la significación estadística en los varones mientras que sólo una mujer presentó EVP (Tabla 4.24 y Figura 4.16).

Tabla 4.24. Niveles de OPG en función de la presencia de enfermedad cardiovascular.

	GLOBAL		MUJERES		VARONES	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
ECV	4,98 ± 2,03	5,25 ± 2,54	5,33 ± 2,23	5,90 ± 2,93	4,77 ± 1,91	4,41 ± 1,68
C.Isq.	4,57 ± 1,80	5,42 ± 2,43	4,65 ± 1,67	6,07 ± 2,83	4,51 ± 1,92	4,77 ± 1,78
ACV	5,51 ± 2,63	4,98 ± 2,13	5,71 ± 3,40	5,59 ± 2,40	5,36 ± 2,06	4,46 ± 1,74
EVP	6,09 ± 1,62	4,94 ± 2,29*	4,70	5,64 ± 2,61	6,24 ± 1,64	4,21 ± 1,63**

Resultados expresados como media ± desviación típica. Significación intragrupo respecto a presencia de enfermedad: * p<0,05 ; ** p<0,01;
 ECV: Enfermedad Cardiovascular. C. Isq.: Cardiopatía Isquémica. ACV: Accidente Cerebrovascular. EVP: Enfermedad Vascular Periférica.

Figura 4.16. Comparación de OPG en función de presencia de EVP en varones



En varones, la OR de presentar EVP por cada incremento de una unidad de los valores séricos de OPG fue de 2,04 (1,19-3,47, p: 0,009). La TAs, Tad, HTA y la microalbuminuria no se asociaron a la presencia de EVP.

5. DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular y la osteoporosis son dos problemas de salud pública que con frecuencia coexisten aumentando la morbimortalidad de la población afectada. Aunque tradicionalmente se han considerado como enfermedades no relacionadas entre sí, en la actualidad existe evidencia que sugiere una asociación independiente de la edad así como mecanismos fisiopatológicos comunes entre ambas entidades (*Hofbauer LC et al., 2007; Bagger YZ et al., 2007; Barengolts E et al., 1998; von der Recke P et al., 1999; Hak A et al., 2000; Banks LM et al., 1994; Frye M et al., 1992; Uyama O et al., 1997; Browner WS et al., 1991*).

La presencia de DM2 incrementa el riesgo de ECV entre dos y cuatro veces (*Eckel RH et al., 2006*) por lo que actualmente es considerada un equivalente de ECV (*Haffner SM et al., 1998; Hu FB et al., 2000; Third report of the National Cholesterol Education Program 2002*). Se estima que las complicaciones cardiovasculares son responsables de hasta el 75-80% de la mortalidad de los pacientes con DM2 (*Harris MI et al., 1985; Goday A et al., 2002*).

El sistema OPG/RANK/RANKL es un factor regulador del remodelado óseo y las alteraciones del mismo se han relacionado con diferentes enfermedades del metabolismo mineral (*Rogers A et al., 2005; Vega D et al., 2007*). Existe suficiente evidencia que sugiere que este sistema, y más concretamente la OPG, podría ser el nexo de unión entre osteoporosis y arterioesclerosis. Así, estudios en animales muestran un papel protector de la OPG sobre la calcificación vascular (*Bucay N et al., 1998; Min H et al., 2000; Orita Y et al., 2007; Price PA et al., 2001; Bennett BJ et al., 2006; Moroni S et al., 2008*).

En humanos niveles séricos elevados de OPG se han asociado a la presencia y severidad de calcificación arterial en distintas localizaciones así como a una mayor incidencia y mortalidad por ECV en diversas poblaciones de estudio (*Nitta K et al., 2004,2003; Asanuma Y et al., 2007; Abedin M et al., 2007; Clancy P et al., 2006 ; Browner WS et al., 2001; Morena M et al., 2006; Rasmussen LM E et al., 2006; Kiechl S et al., 2004; Rhee EJ et al., 2005; Ziegler S et al., 2005; Golledge J et al., 2004*).

Aunque en estos estudios un porcentaje de los pacientes eran diabéticos el papel de la OPG como marcador de ECV y de enfermedad metabólica ósea en una muestra exclusiva de sujetos con DM2 está todavía por dilucidar.

5.1. Niveles séricos de OPG en diabéticos y controles

Estudios previos han puesto de manifiesto que los pacientes con DM2 tienen niveles séricos más elevados de OPG que la población no diabética. Esta elevación se ha descrito tanto en mujeres (*Browner S et al., 2001*) como en varones (*Yaturu S et al., 2008*) y parece evidente desde fases iniciales de la enfermedad (*Xiang G et al., 2006*), en pacientes sin ECV clínica (*Avignon A et al., 2005*) y de manera independiente al grado de obesidad (*Gannagé-Yared MH et al., 2008*).

Nuestros resultados concuerdan con los estudios previos y observamos cifras de OPG significativamente más elevadas en los pacientes con DM2 que en el grupo control en ambos sexos y de manera independiente a la edad.

5.2. Relación de la OPG con la edad y el sexo.

Varios autores han evidenciado una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de OPG y la edad tanto en mujeres como en varones (*Kudlacek S et al., 2003; Koshla S et al., 2002; Szulc P et al., 2001*). Por el contrario Rogers y cols no encuentra correlación entre los niveles séricos de OPG y la edad en mujeres postmenopáusicas (*Rogers A et al., 2002*).

En pacientes con DM2 también se ha descrito una asociación significativa entre la OPG y la edad para ambos sexos en los diferentes estudios publicados (*Shin J et al., 2006; Yaturu S et al., 2008; Xiang G et al., 2006; Anand V et al., 2006*).

En la población de nuestro estudio encontramos una relación significativa entre la OPG y la edad en mujeres tanto el grupo control como en pacientes con DM2 pero no en varones. La ausencia de relación entre los niveles séricos de OPG y la edad en varones podría estar en relación con la baja edad media de los sujetos de nuestro estudio ($57,6 \pm 6,11$ años) ya que existe un umbral de edad para la relación entre ambas variables que Kudlacek y colaboradores (*2003*) fijan en 70 años para varones mientras que para mujeres se ha descrito un umbral inferior (*Trofimov S et al., 2004*).

La relación de los niveles séricos de OPG y las hormonas sexuales en los estudios publicados ha mostrado resultados contradictorios. Algunos autores describen una correlación positiva con los niveles de estrógenos y testosterona en varones y con el estradiol sérico en mujeres (*Szulc P et al., 2001; Rogers A et al., 2002*), por el contrario, Khosla y colaboradores (*2002*) encuentran una relación negativa entre OPG y los niveles de

testosterona biodisponible en varones sin relación entre OPG y los niveles de hormonas sexuales en mujeres.

En nuestro estudio observamos un tendencia a unos mayores niveles de OPG en las mujeres con DM2 respecto a los varones sin alcanzar la significación estadística. Estos resultados se ha observado previamente en mujeres premenopáusicas y en población general sana (*Khosla et al 2002; Arrighi HM et al., 1998*). Sin embargo Kiechl y colaboradores (2004) no encuentran diferencias significativas en función del sexo en pacientes con aterosclerosis carotídea .

5.3. OPG y parámetros de enfermedad ósea en el grupo de pacientes con DM2.

Varios estudios previos han analizado la relación entre la concentración sérica de OPG y los principales marcadores de enfermedad metabólica ósea (DMO, MRO, fractura) en distintas poblaciones de estudio. La mayoría de estos estudios se han realizado en mujeres con osteoporosis postmenopáusica con resultados contradictorios.

Rogers y colaboradores (2000) encuentran una asociación positiva entre la OPG y la DMO en mujeres postmenopáusicas, por el contrario otros autores muestran una relación negativa (*Kudlacek S et al., 2004; Arrighi HM et al., 2000*) o independiente entre ambas variables (*Browner WS et al., 2001; Khosla S et al., 2002*). En varones, en una subpoblación del estudio Minos compuesta por población aparentemente sana, Szulc y colaboradores (2001) no encuentran correlación entre OPG y DMO en ninguna de las localizaciones analizadas.

En sujetos con ECV no se ha objetivado relación entre OPG y DMO en pacientes con arteriopatía periférica ni con síndrome coronario agudo (*Pennisi P et al., 2004; Pérez-Castrillón JL et al., 2008*). Por el contrario en el único estudio publicado en pacientes con DM2 de origen japonés se describe una asociación negativa entre los niveles séricos de OPG y la DMO en varones (*Suzuki K et al., 2005*).

En nuestro estudio en el grupo con DM2 las concentraciones séricas de OPG no se correlacionaron con las variables medidas de DMO en ninguna localización ni en mujeres ni en varones. Sin embargo en estos últimos los pacientes con osteoporosis mostraron una tendencia a menores niveles séricos de OPG sin alcanzar la significación estadística.

La relación entre la OPG y la presencia de osteoporosis también ha mostrado resultados dispares en los diferentes estudios publicados previamente. Fraher y colaboradores (2000) no encuentran diferencias en los niveles séricos de OPG en mujeres postmenopáusicas en función de la presencia de osteoporosis. Por el contrario, otros estudios si evidencian diferencias significativas en las cifras plasmáticas de OPG en virtud de la presencia de osteoporosis. Así, mientras que algunos autores describen niveles más elevados de OPG en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas (*Yano K et al., 1999; Riggs BL et al., 2003; Grigorie D et al., 2003*), otros estudios encuentran concentraciones más bajas de OPG en aquellos pacientes con osteoporosis tanto en mujeres postmenopáusicas como en pacientes con síndrome coronario agudo (*Mezquita-Raya P et al., 2005; Pérez-Castrillón JL et al., 2008*).

La asociación entre OPG y el riesgo de fractura osteoporótica es incierta. Los datos de algunos estudios sugieren un incremento del riesgo en mujeres

con niveles elevados de OPG (*Jorgensen HL et al., 2004; Schett G et al., 2004*) por el contrario otros autores evidencian una relación independiente (*Browner W et al., 2001*) o inversa entre ambas variables (*Fahrleitner-Pammer A et al., 2003*).

En nuestra población de estudio no encontramos diferencias significativas en las concentraciones séricas de OPG en los pacientes con DM2 en relación a la presencia de fractura vertebral.

La relación entre los niveles séricos de marcadores de remodelado y los valores de OPG tampoco es concluyente. Así, estudios previos han descrito una relación inversa (*Kudlacek S et al., 2003; Szulc P et al., 2001*), ausencia de asociación (*Khosla S et al., 2002*) o una asociación positiva (*Mezquita-Raya et al., 2005; Rogers A et al., 2002*). En pacientes con DM2, Suzuki y cols (2005) describen en varones de origen japonés una asociación positiva entre los niveles plasmáticos de OPG y las concentraciones séricas de TRAP.

En el presente estudio no encontramos relación entre los valores basales de marcadores de remodelado y OPG. Observamos menores niveles de algunos marcadores de resorción ósea (TRAP, CTX) en el grupo de pacientes con DM2 que podría estar en relación con la menor concentración de PTHi encontrada en este grupo de pacientes y que ya se ha descrito con anterioridad (*Suzuki K et al., 2005*).

La discordancia observada en los diferentes estudios que analizan la relación de la OPG con los marcadores de enfermedad metabólica ósea se debe principalmente a la existencia de fuentes extraóseas de OPG que complica la interpretación de resultados basados en la medición de

concentraciones circulantes y limita la determinación sérica de OPG como reflejo de lo que ocurre a nivel del microambiente óseo (*Rogers A et al., 2005*).

El hecho de que los niveles plasmáticos de OPG se incrementen con la edad pero sin embargo se haya descrito una disminución de la transcripción de OPG, dependiente de la edad, en muestras óseas de pacientes intervenidos, reafirma la idea de que las fuentes extraóseas de OPG podrían actuar como factor confusor en el papel de la determinación sérica de esta citoquina como marcador de enfermedad metabólica ósea (*Makhluf HA et al., 2000*).

5.4 OPG y Enfermedad Cardiovascular en pacientes con DM2

5.4.1. OPG y variables clínicas y antropométricas básicas.

La relación entre la OPG, el tiempo de evolución de la diabetes y el grado de control de la misma se ha analizado en diferentes estudios con resultados no concluyentes.

En nuestro grupo de estudio encontramos una correlación significativa entre los niveles séricos de OPG y el tiempo de evolución de la diabetes en varones. Este hecho ha sido confirmado previamente por otros autores (*Secchiero et al., 2006; Anand VD et al., 2006*). Sin embargo Yaturu y cols (*2008*) no encuentran asociación entre ambas variables en población japonesa.

Contrariamente a algunos estudios publicados y que evidencian una asociación significativa entre la OPG, la glucemia basal y/o la HbA1c

(*Yaturu S et al., 2008; Xiang GD et al., 2006; Kim SM et al., 2005; Xiang GD et al., 2009*) en nuestro estudio no encontramos una relación significativa entre el grado de control metabólico y las concentraciones plasmáticas de OPG. Nuestros resultados por el contrario concuerdan con lo publicado en dos estudios realizados en mujeres postmenopáusicas donde los autores no encuentran relación entre la OPG y el metabolismo de la glucosa (*Uemura H et al., 2008; Shargorodsky M et al., 2008*).

Las diferencias entre nuestros resultados y lo descrito en otras poblaciones con diabetes podrían deberse a que en los estudios previos no se tiene en cuenta a los pacientes tratados con insulina ya que se ha observado que la hiperinsulinemia disminuye los niveles séricos de OPG (*Knudsen ST et al., 2007*). Nuestro estudio carece de potencia estadística para analizar la relación de la OPG con el grado de control metabólico en los pacientes sin tratamiento con insulina.

Una serie de estudios publicados no encuentran relación entre la OPG y el IMC (*Xiang GD et al., 2006, Browner WS et al., 2001, Yaturu S et al., 2008*). Por el contrario dos estudios muestran una correlación positiva con el ICC (*Sook Oh et al., 2004; Anand DV et al., 2006*). Nuestros resultados concuerdan con lo descrito previamente ya que no encontramos relación entre OPG e IMC en ambos sexos, sin embargo si observamos una asociación positiva con el ICC en varones.

5.4.2. OPG y complicaciones microvasculares.

Se ha descrito que los pacientes con DM2 y complicaciones microvasculares tienen mayores niveles séricos de OPG que los pacientes sin afectación microvascular (*Anand DV et al., 2006 , Knudsen ST et al., 2003*). En nuestro estudio sin embargo no encontramos una asociación entre el antecedente de retinopatía, nefropatía o neuropatía y las concentraciones plasmáticas de OPG. Este hecho puede ser debido a que la población de nuestro estudio presentaba un porcentaje significativo de pacientes con ECV mientras que en los previos no incluían pacientes con eventos clínicos o la prevalencia era muy baja. Es posible que el mayor riesgo cardiovascular de los pacientes de nuestro estudio oscurezca el papel de la OPG como marcadora de complicaciones microvasculares en nuestro grupo de pacientes.

Sin embargo, de forma consistente con otros estudios realizados tanto en población no diabética como en pacientes con DM2 (*Shin JY et al., 2006, Xiang GD 2009; Ali Z et al., 2009*) , nuestros resultados muestran una correlación significativa entre la excreción urinaria de albúmina medida por el cociente microalbuminuria/creatininuria y las concentraciones séricas de OPG en varones con DM2. Este efecto diferencial del sexo no se analiza en los estudios publicados con anterioridad por lo que desconocemos si es un hecho exclusivo en nuestra población de estudio.

5.4.3. OPG y factores de riesgo cardiovascular.

En nuestro grupo de estudio no encontramos asociación entre el perfil lipídico y el nivel sérico de OPG en los pacientes con DM2. Estos resultados concuerdan con la mayoría de estudios publicados previamente y

que tampoco evidencian una relación entre ambas variables tanto en población no diabética como en pacientes con DM2 (*Yaturu S et al., 2008; Schoppet M et al., 2003; Xiang G et al., 2006; Browner et al 2001; Kiechl S et al., 2004; Uemura H et al 2008*). Sólo un estudio encontró una correlación significativa entre OPG y el C-LDL en mujeres sanas de origen coreano (*Sook Oh et al., 2004*).

La relación entre la OPG, la presencia de HTA y las cifras de tensión arterial se ha analizado en diferentes poblaciones.

En mujeres de edad avanzada, Browner y cols (*2001*) encuentran cifras más altas de OPG en pacientes hipertensas con respecto a no hipertensas de la misma edad. Otros autores han confirmado este hallazgo al observar una asociación significativa entre OPG y la TAs tanto en mujeres postmenopáusicas (*Uemura H et al., 2008*) como en pacientes con DM2 (*Anand DV et al., 2006*). Por el contrario otros estudios no han encontrado relación alguna (*Shargorodsky M et al., 2008; Kiechl S et al., 2004*). Nuestros resultados concuerdan con los primeros ya que objetivamos una correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas de OPG y la TAs en ambos sexos y la TAd en varones. A su vez en estos últimos los pacientes con HTA mostraron niveles de OPG significativamente más elevados que los no hipertensos.

En contraposición a lo publicado por Kiechl y cols (*2004*) que muestran una relación positiva entre la homocisteína y la OPG sérica en nuestra población de estudio no encontramos asociación significativa entre ambas variables. Esta discrepancia puede ser debido a las diferencias en la población de estudio ya que sólo el 14 % de los pacientes en el estudio de Kiechl eran diabéticos.

5.4.4. OPG y marcadores subrogados de ECV.

Aunque no consistentemente la mayoría de los estudios sugieren una asociación entre la calcificación vascular y niveles séricos elevados de OPG en las distintas poblaciones estudiadas (*Abedin M et al., 2007; Rhee Ej et al., 2005; Nitta K et al., 2004; Gogo Jr Pb et al., 2006 ; Clancy P et al., 2006*). Este hecho se ha confirmado también en pacientes con DM2 tanto a nivel de calcificación coronaria como aórtica (*Anand DV et al., 2006, 2007*).

Nuestros resultados concuerdan con los previos ya que observamos niveles más elevados de OPG en pacientes con calcificación a nivel de la aorta abdominal con respecto a aquellos sujetos sin calcificación. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en los varones mientras que es probable que el bajo número de pacientes con calcificación arterial (n: 8) limitara el alcance de la significación estadística en las mujeres.

Varios estudios han evidenciado niveles elevados de OPG en pacientes con alteraciones de la pared carotídea. En mujeres con diabetes gestacional previa las concentraciones plasmáticas elevadas de OPG se asocian a un mayor GIM (*Akinci B et al., 2008*), este hecho se ha confirmado en mujeres postmenopáusicas sanas (*Erdogan B et al., 2004*). Por el contrario Kiechl y cols aunque si encuentran una relación entre OPG y presencia de aterosclerosis carotídea no consiguen mostrar una relación entre ésta y el GIM (*Kiechl S et al., 2004*). A su vez los resultados de un estudio realizado en población general sugieren una relación inversa ya que pacientes con menores niveles de OPG tienen mayor GIM. Sin embargo los autores de este último trabajo reconocen que la presencia de ECV disminuye el grado de asociación descrito (*Vik A et al., 2006*).

En nuestro estudio en los pacientes con DM2, en el análisis univariante de los datos, encontramos cifras más elevadas de OPG en los sujetos con GIM patológico y presencia de placa carotídea. Estas diferencias no alcanzaron la significación estadística en la mujeres seguramente debido al bajo número de pacientes con placa carotídea (n:5).

5.5.5. OPG y presencia de enfermedad cardiovascular.

El aumento de los niveles séricos de OPG se ha asociado a la presencia y severidad de aterosclerosis coronaria, carotídea y de enfermedad arterial periférica (*Jono S et al., 2002; Rhee EJ et al., 2005; Schoppet M et al., 2003; Ziegler S et al., 2005; Moran et al., 2005*).

En pacientes con DM2 las concentraciones plasmáticas de OPG son un marcador de isquemia cardiaca silente (*Avignon A et al., 2005 y 2007*) y se relacionan con el grado de calcificación coronaria (*Anand DV et al., 2006*). No existen estudios que analicen la relación entre los niveles séricos de OPG y la presencia de ECV clínica en un grupo exclusivo de pacientes con DM2.

En nuestro estudio los varones con EAP presentaron cifras de OPG significativamente más elevadas que los pacientes sin enfermedad. Sólo una mujer presentó EAP por lo que no se puede analizar el papel de la OPG en este grupo de pacientes. No encontramos diferencias ni en mujeres ni en varones en función de la presencia de CI o ACV.

La ausencia de relación entre los niveles de OPG y la presencia de CI o ACV podría estar en relación con el hecho de que los pacientes de nuestro estudio presentaban enfermedad estable y se ha observado que las

concentraciones de OPG en pacientes con isquemia cardiaca o enfermedad cerebrovascular son mayores en fases agudas de la enfermedad con una reducción progresiva en el seguimiento (*Golledge J et al., 2004, Kadoglou NP et al., 2008; Sandberg WJ et al., 2006; Crisafulli A et al., 2005*). A la luz de nuestros resultados la ausencia de relación también podría estar justificada por el hecho de que los pacientes con DM2 ya tienen niveles de OPG más elevados y ésto podría limitar la determinación sérica de esta citoquina como marcador de CI o ACV en este grupo de pacientes. Por el contrario la severidad y la mayor extensión en la afectación vascular característica de los pacientes con EAP retomaría el papel de la OPG como marcador de lesión vascular.

Finalmente, aunque el número de pacientes de nuestro estudio imposibilitó la realización de un modelo de regresión logística que incluyera todas las variables relacionadas con la presencia de ECV y de sus marcadores subrogados en nuestra población, la OPG persistió como la principal variable predictora al ajustar por la TAs, TAd, HTA y microalbuminuria en varones.

En resumen los resultados de nuestro estudio sugieren que en diabéticos tipo 2 la concentración sérica de OPG se comporta más como un marcador de lesión vascular que de enfermedad ósea.

6. CONCLUSIONES

Los pacientes con DM2 tienen mayores niveles séricos de OPG que la población no diabética. Estas diferencias son independientes de la edad y el sexo.

2. La determinación de las concentraciones plasmáticas de OPG no permite predecir la presencia de osteoporosis ni fractura vertebral en pacientes con DM2.

3. En sujetos con DM2 ni la DMO ni los marcadores de remodelado óseo se relacionan con los niveles séricos de OPG.

4. Las concentraciones plasmáticas de OPG se relacionan de forma directa con las cifras de tensión arterial en pacientes con DM2.

5. En la DM2, los varones con hipertensión arterial tienen niveles de OPG más elevados que los pacientes sin HTA del mismo sexo.

6. La determinación sérica de OPG es un buen predictor de la presencia de marcadores subrogados de ECV en varones con DM2.

7. Niveles elevados de OPG se asocian a un mayor riesgo de presentar EVP en pacientes varones con DM2.

7. RESUMEN

TESIS DOCTORAL: IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN SÉRICA DE LA OSTEOPROTEGERINA COMO MARCADOR DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

INTRODUCCIÓN: La osteoprotegerina (OPG) es una citoquina clave en la regulación del remodelado óseo. A su vez niveles séricos elevados de OPG se han asociado a un incremento de la morbimortalidad cardiovascular en distintas poblaciones de estudio por lo que se ha sugerido que la OPG podría ser el nexo de unión entre la osteoporosis y la arterioesclerosis. El papel de la OPG en la ECV y metabólica ósea de pacientes con DM2 aún no se ha establecido.

OBJETIVOS: Evaluar el papel de las concentraciones plasmáticas de osteoprotegerina para predecir la presencia de ECV, osteoporosis y fractura vertebral en pacientes con DM2. Determinar la relación entre los principales factores de riesgo cardiovascular y los niveles séricos de OPG. Describir la importancia de la determinación sérica de OPG como predictora de la existencia de marcadores subrogados de ECV. Analizar la relación entre la OPG, la DMO y los principales marcadores de remodelado óseo en este grupo de pacientes.

PACIENTES: Tipo de estudio: Estudio Transversal. Tamaño de muestra: 133. Sujetos de estudio: Pacientes del área de cobertura del Hospital Universitario San Cecilio de Granada atendidos en las consultas del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Se seleccionaron dos grupos: 1) Pacientes diabéticos tipo 2 con y sin ECV (n:78); 2) Grupo control sin alteraciones relacionadas con enfermedad metabólica ósea ni patología vascular (n:55). Criterios de inclusión: aceptación del consentimiento informado, régimen de vida ambulatorio, raza caucásica y edad entre 35-65 años. Criterios de exclusión : antecedentes de patología metabólica ósea u

otras enfermedades con repercusión sobre el metabolismo óseo, ERC, DM1, ACVA hemorrágico.

MÉTODOS: Se determinaron variables clínicas, parámetros antropométricos, parámetros bioquímicos básicos, PTH-i, 25 OH vitamina D, marcadores de remodelado, OPG (OPG ELISA BI-20402, BIOMEDICA-GRUPPE Wien, Austria). Determinamos el grosor de la íntima-media carotídea mediante Eco-doppler (Toshiba Vision 6000, sonda 7.5 MHz, modo B) .Se realizó además DXA en columna lumbar y cuello femoral, y estudio radiológico de columna vertebral desde T4 a L5. .

RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

Los pacientes con DM2 tienen niveles plasmáticos de OPG más elevados que los sujetos controles ($p < 0,001$). La determinación de OPG no predice la presencia de osteoporosis ni fractura vertebral en pacientes con DM2. Los niveles plasmáticos de OPG no se correlacionaron con la DMO ni con los marcadores de remodelado. En mujeres la OPG se correlacionó de forma significativa con la edad ($r: 0,47$; $p:0,004$), años de postmenopausia ($r: 0,58$; $p:0,001$), y TAs ($r: 0,45$; $p:0,007$). En los varones la OPG se relacionó de forma positiva y significativa con la presencia de hipertensión, GIM patológico, placa arterioesclerótica a nivel carotídeo y EVP ($p < 0,05$).

8. BIBLIOGRAFÍA

Abate N. Insulin resistance and obesity. The role of fat distribution pattern. *Diabetes Care*. 1996 Mar; 19(3):292-4.

Abedin M, Omland T, Ueland T, Khera A, Aukrust P, Murphy SA, Jain T, Gruntmanis U, McGuire DK, de Lemos JA. Relation of osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol*. 2007 Feb 15; 99(4):513-8

Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, Battaglia E. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int*. 2004 Feb; 74(2):136-42.

Adami S, Braga V, Guidi G, Gatti D, Gerardi D, Fracassi E. Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol. *J Bone Miner Res*. 2000 Mar; 15(3):599-604.

Ahrén B, Gutniak M. No correlation between insulin and islet amyloid polypeptide after stimulation with glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 1997 Dec; 137(6):643

Akinci B, Demir T, Celtik A, Baris M, Yener S, Ozcan MA, Yuksel F, Secil M, Yesil S. Serum osteoprotegerin is associated with carotid intima media thickness in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Nov; 82(2):172-8.

Albagha OM, Ralston SH. Genetic determinants of susceptibility to osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 65-81.

Alvarez L, Peris P, Guanabens N, Vidal S, Ros I, Pons F, Filella X, Monegal A, Munoz-Gomez J, Ballesta A.M. Serum osteoprotegerin and its ligand in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 2003; 48:824-828.

Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Lalli E, Biondi B, Dorio S, Molinari A, Giustina A, Carella C. High serum osteoprotegerin levels in patients with hypothyroidism: effect of medical treatment: *Bone* 2004; 35:785-791.

Anand DV, Lim E, Darko D, Bassett P, Hopkins D, Lipkin D, Corder R, Lahiri A. Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes role of glycemic control and inflammatory/vascular calcification markers. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Dec 4; 50(23):2218-25.

Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R. The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May 2; 47(9):1850-7

Armour KJ, Armour KE, van't Hof RJ, Reid DM, Wei XQ, Liew FY, Ralston SH. Activation of the inducible nitric oxide synthase pathway contributes to inflammation-induced osteoporosis by suppressing bone formation and causing osteoblast apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec; 44(12):2790-6

Arnal JF, Scarabin PY, Trémollières F, Laurell H, Gourdy P. Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol.* 2007 Oct; 18(5):554-

Aoyagi K, Ross PD, Orloff J, Davis JW, Katagiri H, Wasnich RD. Low bone density is not associated with aortic calcification. *Calcif Tissue Int.* 2001 Jul; 69(1):20-4.

Arteagoitia JM, Larrañaga MI, Rodriguez JL, Fernandez I, Piniés JA. Incidence, prevalence and coronary heart disease risk level in known Type 2 diabetes: a sentinel practice network study in the Basque Country, Spain. *Diabetologia.* 2003 Jul; 46(7):899-909.

Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, Sokka T, Pincus T, Stein CM. Serum Osteoprotegerin is increased and independently associated with coronary-artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007 Dec; 195(2):e135-41.

Avignon A, Sultan A, Piot C, Mariano-Goulart D, Thuan Dit Dieudonné JF, Cristol JP, Dupuy AM. Osteoprotegerin: a novel independent marker for silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007 Nov; 30(11):2934-9.

Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, Werge T, Christiansen C, Tankó LB; PERF study group. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se?. *Osteoporos Int*. 2007 Apr; 18(4):505-12.

Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C; Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med*. 2006 Jun; 259(6):598-605.

Banks LM, Lees B, MacSweeney JE, Stevenson JC. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease?. *Eur J Clin Invest*. 1994 Dec; 24(12):813-7.

Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 19;99(4A):6B-14B.

Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 1998 Mar;62(3):209-13.

Baron AD, Zhu JS, Zhu JH, Weldon H, Maianu L, Garvey WT. Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. Implications for glucose toxicity. *J Clin Invest.* 1995 Dec;96(6):2792-801.

Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes.* 1987 Mar;36(3):274-83.

Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1993 May 1;118(9):657-65.

Beaupre GS, Lew HL. Bone-density changes after stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006 May;85(5):464-72.

Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA, Rattazzi M, Varon RM, Averill M, Schwartz SM, Giachelli CM, Rosenfeld ME. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Sep;26(9):2117-24.

Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005 May 13;96(9):939-49.

Berman DM, Rodrigues LM, Nicklas BJ, Ryan AS, Dennis KE, Goldberg AP. Racial disparities in metabolism, central obesity, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan; 86(1):97-103.

Bischoff- Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet CW, Staehelin HB,

Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a metaanalysis. JAMA 2004; 291: 1999-2006.

Bischoff- Ferrari HA, Willet CW, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 2257-64.

Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, McClung M, Hochberg M, Burnett SA, Sebban A, Kagan R, Chen E, Thompson DE, de Papp AE. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ; 91:2631-7

Boström K. Insights into the mechanism of vascular calcification. Am J Cardiol. 2001 Jul 19; 88(2A):20E-22E.

Brändström H, Gerdhem P, Stiger F, Obrant KJ, Melhus H, Ljunggren O, Kindmark A, Akesson K. Single nucleotide polymorphisms in the human gene for osteoprotegerin are not related to bone mineral density or fracture in elderly women. Calcif Tissue Int. 2004 Jan; 74(1):18-24.

Brändström H, Stiger F, Lind L, Kahan T, Melhus H, Kindmark A.

A single nucleotide polymorphism in the promoter region of the human gene for osteoprotegerin is related to vascular morphology and function. Biochem Biophys Res Commun. 2002 Apr 26; 293(1):13-7.

Bridges MJ, Mochhala SH, Barbour J, Kelly CA. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. Acta Diabetol. 2005 Jun; 42(2):82-6

Brodeur MR, Brissette L, Falstraalt L, Moreau R.J Cell Biochem. HDL3 reduces the association and modulates the metabolism of oxidized LDL by osteoblastic cells: a protection against cell death.2008 Dec 15; 105(6):1374-85.

Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive cost of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1999 Sep 13; 159(16):1873-80.

Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:631-637.

Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1991 Aug 10; 338(8763):355-8.

Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998 May 1; 12(9):1260-8

Buizert PJ, van Schoor NM, Lips P, Deeg DJ, Eekhoff EM. Lipid levels: a link between cardiovascular disease and osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2009 Jun; 24(6):1103-9.

Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Koshla S, Riggs BL, Turner RT. Leptin reduces ovariectomy induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3546-3553.

Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003 Jan; 52(1):102-10.

Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García-Cervigón AG. Intensive insulin therapy and bone

mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000; 11(5):455-9.

Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev.* 2001 Feb; 22(1):36-

Cañón Barroso L, Cruces Muro E, Fernández Gómez A, Buitrago Ramírez F. Regicor and Dorica Coronary Risk Equations for a Health Centre's Diabetic Population. *Aten Primaria.* 2006 Sep 15; 38(4):241-2.

Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Dunclift S, Eastwood JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol.* 2000 May-Jun; 13(3):169-77.

Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, Kuller LH, Ferrell RE, Wisniewski SR, Cummings SR. Apolipoprotein E polymorphism: A new genetic marker of hip fracture risk--The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 1999 Jul; 14(7):1175-81.

Cigolini M, Miconi V, Soffiati G, Fortanato A, Iagulli MP, Lombardi S, Targher G. Hypovitaminosis D among unselected medical inpatients and outpatients in Northern Italy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Apr; 64(4):475.

Clancy P, Oliver L, Jayalath R, Buttner P, Golledge J. Assessment of a serum assay for quantification of abdominal aortic calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Nov; 26(11):2574-6.

Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J. Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes.* 1989 May; 38(5):550-7.

Coppack SW, Evans RD, Fisher RM, Frayn KN, Gibbons GF, Humphreys SM, Kirk ML, Potts JL, Hockaday TD. Adipose tissue

metabolism in obesity: lipase action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism*. 1992 Mar; 41(3):264-72.

Côté M, Mauriège P, Bergeron J, Alméras N, Tremblay A, Lemieux I, Després JP. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar; 90(3):1434-9.

Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002 May 18; 359(9319):1761-7.

Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Rajatanavin R, ngphiphadhanakul B. Reduced attenuation of bone resorption after oral glucose in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jun; 68(6):858-62.

Chait A, Wight TN. Interaction of native and modified low-density lipoproteins with extracellular matrix. *Curr Opin Lipidol*. 2000 Oct; 11(5):457-63.

Chapman MJ, Guérin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 1998 Feb; 19 Suppl A:A24-30.

Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28; 160(4):422-34.

Crisafulli A, Romeo A, Floccari F, Aloisi E, Atteritano M, Cincotta M, Aloisi C, Pizzoleo MA, Ruello A, Artemisia A, Valenti A, Frisina N, Teti D, Buemi M. Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodiafiltration patients. *Ren Fail*. 2005; 27(5):531-9.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC,

Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998 Dec 23-30; 280(24):2077-82.

D'Erasmus E, Pisani D, Ragno A, Raejntroph N, Letizia C, Acca M. Relationship between serum albumin and bone mineral density in postmenopausal women and in patients with hypoalbuminemia. *Horm Metab Res*. 1999 Jun; 31(6):385-8.

De Fronzo RA. Obesity is associated with impaired insulin-mediated potassium uptake. *Metabolism*. 1988 Feb; 37(2):105-8.

De la Higuera López-Frías M, Fernández García D, Muñoz-Torres M. Uso clínico de la densitometría. *Rev Clin Esp* 2004; 204:480-2.

De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, Mc Kloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Meunier PJ, Pols HAP, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a metaanalysis. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 1330-8.

De Luis Román DA, Aller R, Perez Castrillon JL, De Luis J, Gonzalez Sagrado M, Izaola O, Romero E, Martín Escudero JC, Herreros V. Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes mellitus type 2. *Ann Nutr Metab*. 2004; 48(3):141-5

De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005 Dec; 16(12):1713-20.

De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P; Guia Study. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian

population - comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guia Study. *Diabet Med.* 2001 Mar; 18(3):235-41.

Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, Tordoir JH, Spronk HM, Vermeer C, Daemen MJ. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec; 21(12):1998-2003.

Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust.* 1997 Oct 20; 167(8):404-5.

Díaz Curiel M, Moro MJ. Prevalencia de osteoporosis densitométrica en la población española. Actualización de osteoporosis. Editorial FHOEMO. Madrid 2001; pp 3-11.

Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997; 7(1):59-64.

Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Roth M, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Sieberer C, Fahrleitner-Pammer A. Type 2 diabetes mellitus in nursing home patients: effects on bone turnover, bone mass, and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 91(9):3355-63.

Domingues-Montanari S, Subirana I, Tomás M, Marrugat J, Sentí M. Association between ESR2 genetic variants and risk of myocardial infarction. *Clin Chem.* 2008 Jul; 54(7):1183

Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American

Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2006 Jul; 29(7):1697

Edwards CJ, Spector TD. Statins as modulators of bone formation. *Arthritis Res*. 2002; 4(3):151

Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet*. 2000 Jun 24; 355(9222):2218-

Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2004 Oct; (10):767-78.

Engelse MA, Neele JM, Bronckers AL, Pannekoek H, de Vries CJ. Vascular calcification: expression patterns of the osteoblast-specific gene core binding factor alpha-1 and the protective factor matrix gla protein in human atherogenesis. *Cardiovasc Res*. 2001 Nov;52(2):281-9.

Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 2000 Mar 7; 132(5):345-

Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*. 1992 May; 19(5):403-18.

Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, Sackrison JL Jr, Miller AB, Parikh N, Eskridge TL, Polinske A, Olson GT, MacFarlane GD. Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem*. 2004 Oct; 37(10):867-74.

Fahrleitner A, Prender G, Leb G, Tscheliessnigg K.H, Pinswanger-Solkner C, Obermsyer-Pietsch B, Portugaller H.R, Dobnig H. Serum osteoprotegerin levels is a major determinant of bone density development

and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. *Bone* 2003; 32: 96-106.

Fahrleitner A, Dobnig H, Obernosterer A, Pilger E, Leb G, Weber K, Kudlacek S, Obermayer-Pietsch BM. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med.* 2002 Sep; 17(9):663-9.

Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Boudreau R, Schwartz AV, Harris T, Tylavsky F, Visser M, Cauley JA; Health ABC Study . The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int.* 2007 Jul; 18(7):999-1008.

Fechtembaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteopor Int* 2005; 16: 2175-9.

Fernández-García D, Muñoz-Torres M, Mezquita-Raya P, de la Higuera M, Alonso G, Reyes-García R, Ochoa AS, Ruiz-Requena ME, Luna JD, Escobar-Jiménez F. Effects of raloxifene therapy on circulating osteoprotegerin and RANK ligand levels in post-menopausal osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2008 May;31(5):416-21

Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006 Jul 1; 98(1):121.

Fonseca VA, Kelley DE, Cefalu W, Baron MA, Purkayastha D, Nestler JE, Hsia S, Gerich JE. Hypoglycemic potential of nateglinide versus glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2004 Oct; 53(10):1331-5. Erratum in: *Metabolism.* 2005 May; 54(5):698.

Fonseca V. Effect of intensive treatment on vascular and other complications of diabetes mellitus. *Clin Cornerstone.* 2004; 6(2):40-50.

Franch Nadal J, Álvarez Torices JC, Álvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A . Epidemiology of diabetes mellitus in the province of Leon. *Med Clin (Barc)*. 1992 Apr 25; 98(16):607-11.

Frost ML, Grella R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, Chowienczyk PJ. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int*. 2008 Aug; 83(2):112-20.

Frye MA, Melton LJ 3rd, Bryant SC, Fitzpatrick LA, Wahner HW, Schwartz RS, Riggs BL. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner*. 1992 Nov; 19(2):185-

Gannagé-Yared MH, Yaghi C, Habre B, Khalife S, Noun R, Germanos-Haddad M, Trak-Smayra V. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Mar; 158(3):353-9.

Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2005 Dec; 16(12):1506-12.

Gerdhem P, Ivasska KK, Atalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Väänänen HK, Akesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2004; 19:386-393.

Goday A, Delgado E, Díaz-Cadorniga F, De Pablos P, Vázquez JA, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr* 2002;49(4):113-26

Golledge J, McCann M, Mangan S, Lam A, Karan M. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2004 Jul; 35(7):1636-41.

González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, Pegenaute E; Investigadores del Proyecto ECOSAP. Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5, 195 women older than 65 years. *Med Clin (Barc)*. 2004 Jun 19; 123(3):85-9.

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group .Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002 Jul 3; 288(1):49-57. Erratum in: *JAMA* 2002 Sep 4; 288(9):

Greenberg JA, Roth EJ, Wuermsler LA, Almagor O, Schnitzer TJ. Osteoporosis treatment for patients with stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2007 Mar-Apr; 14(2):62-7.

Grigorie D, Neacșu E, Marinescu M, Popa O. Circulating osteoprotegerin and leptin levels in postmenopausal women with and without osteoporosis. *Rom J Intern Med*. 2003; 41(4):409-15.

Guder WC, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. The quality of diagnostics samples. Folleto en: *Samples: From the Patient to the Laboratory*. 2nd edition. Darmstadt: GIT Verlag, 2001.

Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med.* 1999 Dec 13-27;159(22):2661

Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998 Jul 23; 339(4):229-34

Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Aug; 20(8):1926

Hamel P, Abed E, Brissette L, Moreau R. Characterization of oxidized low-density lipoprotein-induced hormesis-like effects in osteoblastic cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008 Apr; 294(4):C1021-33.

Hasserius R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O; European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2003 Jan; 14(1):61-8.

Herrmann SM, Whatling C, Brand E, Nicaud V, Gariépy J, Simon A, Evans A, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Tiret L, Henney A, Cambien F. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene,

vascular calcification, and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Nov;20(11):2386-93.

Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppet M, Dobnig H Vascular calcification and osteoporosis--from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int.* 2007 Mar; 18(3).

Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; 79: 245-53.

Hofbauer LC, Koshla S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 271-286.

Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.

Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, Gough TJ, Collier GR, Nicholson GC. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res.* 2002 Feb; 17(2):200-9.

Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alvaha E, Tuppurainen M, Saarikoshi S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteopor Int* 2000; 11: 265-70.

Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE, Polak BC, Beks PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the Hoorn study. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 23;160(19):2984-90.

Howard BV. Risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes. The Strong Heart Study. *Acta Diabetol.* 1996 Sep; 33(3):180-4.

Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, Gapstur SM, Ouyang P, Carr JJ, Criqui MH. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol.* 2009 Jan 15; 169(2):186-

Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, Murakami R, Torigoe M, Numaguchi Y, Murohara T. Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese. *Clin Chim Acta.* 2006 Sep;371(1-2):66-

Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M, Ferrari D, Martina V, Porta M, Tagliabue M, Molinatti GM. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1999 Jun; 36(1-2):35-8.

Isoda K, Nishikawa K, Kamezawa Y, Yoshida M, Kusuhara M, Moroi M, Tada N, Ohsuzu F. Osteopontin plays an important role in the development of medial thickening and neointimal formation. *Circ Res.* 2002 Jul 12; 91(1):77-82.

Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. Hip fracture protection by alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a review of the literature. *Clin Interv Aging.* 2008; 3(3):483-9.

Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007 Sep 1; 166(5):495-505.

Jankowska EA, Rogucka E, Medraś M. *Andrologia* .Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population-based study.. 2001 Nov; 33(6):384-9.

Janson JJ, Galarza CR, Murúa A, Quintana I, Przygoda PA, Waisman G, Camera L, Kordich L, Morales M, Mayorga LM, Camera MI. Prevalence of hyperhomocysteinemia in an elderly population. *Am J Hypertens.* 2002 May; 15(5):394-7.

Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol.* 2003 ; 41:182-5.

Jimeno Mollet J, Molist Brunet N, Franch Nadal J, Serrano Borraz V, Serrano Barragán L, Gracia Giménez R. Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus. *Aten Primaria.* 2005 Jan; 35(1):30-6.

Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006 Dec; 17(12):1726.

Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005 Mar; 16 Suppl 2:S3-7.

Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jönsson B. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2004 Mar; 15(3):175.

Johnell O, Oden A, Coulin F, Kanis JA. Acute and long term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteopor Int* 2001; 12: 207-14.

Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, Nishizawa Y. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 2002 Sep 3; 106(10):1192-4.

Jönsson B; CODE-2 Advisory Board. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia.* 2002 Jul; 45(7):S5-12.

Jørgensen L, Jacobsen BK. Functional status of the paretic arm affects the loss of bone mineral in the proximal humerus after stroke: a 1-year prospective study. *Calcif Tissue Int.* 2001 Jan; 68(1):11.

Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hosslin K, Semjonow A, Sinha P, Loening SA, Schnorr D Department of Urology, University Hospital Charite, Humboldt University of Berlin, Berlin, Germany. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int. J Cancer* 2004 Sep 20; 111(5): 783-91.

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 Oct; 15(10):1974-80.

Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000 Aug; 106(4):473-81.

Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2009 Feb; 160(2):265-73.

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008 Mar; 42(3):467-75.

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltsev N. Assessment of fracture risk. *Osteopor Int* 2005; 16:581-589.

Kanis JA, Odén A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fractures. *Bone* 2003; 32: 468-473.

Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002; 359: 1929-36.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten

year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteopor Int* 2001; 12: 989-995.

Khosla V, Thankappan KR, Mini GK, Sarma PS. Prevalence & predictors of alcohol use among college students in Ludhiana, Punjab, India. *Indian J Med Res.* 2008 Jul;128(1):79-81.

Khosla S, Atkinson EJ, Dunstan CR et al. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1550-4.

Khosla S, Arrigi HM, Melton LJ, Atkinson EJ, O LFallon WM, Dunstan C, Riggs BL. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteopor Int* 2002; 13:394-399.

Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, Santer P, Smolen J, Poewe W, Willeit J. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation.* 2004 May 11;109(18):2175-80.

Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. 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.* 2001 May; 68(5):271-6. Erratum in: *Calcif Tissue Int.* 2004 Feb; 74(2):208.

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.* 2008 Jul; 43(1):183-6

Knudsen ST, Foss CH, Poulsen PL, Andersen NH, Mogensen CE, Rasmussen LM. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur J*

Endocrinol. 2003 Jul; 149(1):39-42. Erratum in: Eur J Endocrinol. 2003 Aug; 149(2):161.

Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T. Tumor necrosis alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 2000; 191: 275-286.

Koh JM, Lee YS, Kim YS, Kim DJ, Kim HH, Park JY, Lee KU, Kim GS. J. Bone Miner Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation. *Res.* 2006 Jul; 21(7):1003.

Kwon DJ, Kim JH, Chung KW, Kim JH, Lee JW, Kim SP, Lee HY. Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996 Apr; 22(2):157-62.

Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999 Jan 28; 397(6717):315-

Kruszynska YT, Worrall DS, Ofrecio J, Frias JP, Macaraeg G, Olefsky JM. Fatty acid-induced insulin resistance: decreased muscle PI3K activation but unchanged Akt phosphorylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan; 87(1):226-34.

Kudlacek S, Scheneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone* 2003; 32: 681-686.

Kersch-Schindl K, Mitterbauer M, Füreder W, Kudlacek S, Grampp S, Bieglmayer C, Fialka-Moser V, Pietschmann P, Kalhs P.

Bone metabolism in patients more than five years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Sep; 34(6):491-6.

Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a common link between osteoclastogenesis, lymph node formation and lymphocyte development. *Immunol Cell Biol*. 1999 Apr; 77(2):188-93.

Kunitomo M, Kinoshita K, Bandô Y. Experimental atherosclerosis in rats fed a vitamin D, cholesterol-rich diet. *J Pharmacobiodyn*. 1981 Sep;4(9):718-

Lamarche B, Rashid S, Lewis GF. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. *Clin Chim Acta*. 1999 Aug; 286(1-2):145-61.

Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2000 May; 15(5):944-51.

Laroche M, Puech JL, Pouillès JM, Arlet J, Boccalon H, Puel P, Mazières B, Arlet P, Ribot C. Lower limb arteriopathy and male osteoporosis. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1992 Feb; 59(2):95-101.

Lazaros L, Markoula S, Xita N, Giannopoulos S, Gogou P, Lagos G, Kyritsis AP, Georgiou I. Association of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms with stroke risk in patients with metabolic syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2008 Mar; 117(3):186-

Lehtovirta M, Kaprio J, Forsblom C, Eriksson J, Tuomilehto J, Groop L. Insulin sensitivity and insulin secretion in monozygotic and dizygotic twins. *Diabetologia*. 2000 Mar; 43(3):285-93. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity.

Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, Bergeron J, Després JP. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Jun; 21(6):961-

Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, Langefeld CD, Carr JJ, Bowden DW. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. Bone. 2003 Oct; 33(4):646-51.

Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksen S, Metge C, O'Neil J. Biphase fracture risk in diabetes: a population-based study. Bone. 2007 Jun; 40(6):1595-601.

Lewiecki EM, Watts N, Mc Klung M, Petak S, Bachrak L, Sheperd J, Downs R. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3651-3655.

Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Strake H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285: 320-23.

Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? Diabetes Care. 2003 Aug; 26(8):2365.

López-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jiménez F, Pardo MD, González AG, Luna JD, Requena ME, Diosdado MA. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2001 Sep-Oct; 7(5):346-51.

Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH, Russell RG, Rogers MJ. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Miner Res.* 1998 Nov; 13(11):1668-78.

Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997 Mar 6; 386(6620):78-81

Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):2053-62.

Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, Hatanaka I, Nakao K. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int.* 2005 Aug; 16(8):907-13.

Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem.* 2000 Jul 14; 275(28):20959-62.

Mangiafico RA, Russo E, Riccobene S, Pennisi P, Mangiafico M, D'Amico F, Fiore CE. Increased prevalence of peripheral arterial disease in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24(2):125-31.

Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani MA, Nelson-Williams C, Carew KS, Mane S, Najmabadi H, Wu D, Lifton RP. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science.* 2007 Mar 2;315(5816):1278-82.

März W, Seelhorst U, Wellnitz B, Tiran B, Obermayer-Pietsch B, Renner W, Boehm BO, Ritz E, Hoffmann MM. Alanine to serine polymorphism at position 986 of the calcium-sensing receptor associated with coronary heart disease, myocardial infarction, all-cause, and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2363-9.

Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2 *Gac Sanit* 2002;16(6):511-20

McClung MR. The relationship between bone mineral density and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep.* 2005 ; 3:57-63.

Melton LJ 3rd, Riggs BL, Leibson CL, Achenbach SJ, Camp JJ, Bouxsein ML, Atkinson EJ, Robb RA, Khosla S. A bone structural basis for fracture risk in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec; 93(12):4804-9.

Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995 Feb; 10(2):175-7.

Mezquita Raya, P, de la Higuera M, Fernandez D, Alonso G, Ruiz Requena M, Luna JD, Escobar- Jimenez F, Muñoz-Torres M. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fracture in postmenopausal women. *Osteopor Int* 2005; 16:1368-1374.

Mezquita-Raya P, Muñoz Torres M, López Rodríguez F, Martínez Martín N, Conde Valero A, Ortega Centeno N, González Calvin J, Raya Alveres E, Luna JD, Escobar Jiménez F. Prevalence of vitamin D deficiency in populations at risk for osteoporosis: impact on bone integrity. *Med Clin* 2002; 119: 85-9.

Mezquita Raya P, Muñoz Torres M, de Dios Luna J, López Rodríguez F, Quesada JM, Luque Recio F. Performance of COLIA 1 polymorphism and bone turnover markers to identify women with prevalent fractures. *Osteopor Int* 2002; 13: 506-512.

Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, Pyörälä K, Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care*. 1998 Jan; 21(1):69-75.

Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med*. 2000 Aug 21; 192(4):463-74.

Mittelman SD, Bergman RN. Inhibition of lipolysis causes suppression of endogenous glucose production independent of changes in insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 Sep; 279(3):E630-7.

Miyao M, Morita H, Hosoi T, Kurihara H, Inoue S, Hoshino S, Shiraki M, Yazaki Y, Ouchi Y. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Calcif Tissue Int*. 2000 Mar; 66(3):190-

Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991 Jun; 43(2):109-

Moon J, Davison A, Bandy B. Vitamin D and aluminum absorption. *CMAJ*. 1992 Nov 1; 147(9):1308, 1313

Morena M, Terrier N, Jausset I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, Maurice F, Delcourt C, Cristol JP, Canaud B, Dupuy AM. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan; 17(1):262-70.

Mori K, Ando K, Heymann D, Rédini F. Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) stimulates bone-associated tumors

through functional RANK expressed on bone-associated cancer cells? *Histol Histopathol.* 2009 Feb; 24(2):235-42.

Morony S, Tintut Y, Zhang Z, Cattley RC, Van G, Dwyer D, Stolina M, Kostenuik PJ, Demer LL. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr(-/-)* mice. *Circulation.* 2008 Jul 8; 118(2):e18; author reply e19.

Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the Who Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001 Sep; 44 Suppl 2: S14-21.

Muñoz Torres M, Alonso G, Mezquita Raya P. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Endocrinología y Nutrición,* 2003; 50(1):1-7.

Muñoz-Torres M, Jódar E, Escobar-Jiménez F, López-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 1996 May; 58(5):316-9.

Mussolino ME, Gillum RF. Bone mineral density and hypertension prevalence in postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol.* 2006 May;16(5):395-9.

Mykkänen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes.* 1994 Apr;43(4):552-7.

Nagasaki T, Inaba M, Jono S, Hiura Y, Tahara H, Shirakawa K, Onoda N, Ishikawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. Increased levels of serum osteoprotegerin and its normalization with restoration of normal thyroid function. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 347-353.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andía JB. Determinants of incidence of osteoporotic fractures in the female Spanish population older than 50. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):2013-7.

Nellemann B, Gormsen LC, Dollerup J, Schmitz O, Mogensen CE, Rasmussen LM, Nielsen S. Simvastatin reduces plasma osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care.* 2007 Dec; 30(12):3122-4.

Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001 Jul; 24(7):1192-7.

Nieves JV. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 81: 1232S-1239S.

Nigro J, Osman N, Dart AM, Little PJ. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocr Rev.* 2006 May; 27(3):242-59.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.

Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Takei T, Yumura W, Kabaya T, Nihei H. Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jul; 19(7):1886-9. *Am J Kidney Dis.* 2003 Aug;42(2):303-9.

Nurjhan N, Consoli A, Gerich J. Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1992 Jan;89(1):169-75.

Oh KW, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Oh ES, Baek KH, Kang MI, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. The relationship between circulating osteoprotegerin levels and bone mineral metabolism in healthy women. *Clin End* 2004; 61:244-249.

Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, Tanaka N, Kato R, Nakamura H, Ohsuzu F, Nagano M, Egashira T. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and coronary artery disease in Japanese men. *Atherosclerosis.* 2006 Jul; 187(1):215-7.

Okazaki R, Toriumi M, Tanaka K. Endocrine disorders in diabetes mellitus. *Nippon Rinsho.* 1997 Oct; 55 Suppl:667-72.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7; 340(1):14-22.

Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha. *Diabetologia.* 2005 Mar; 48(3):561-8.

Omland T, Ueland T, Jansson AM, Persson A, Karlsson T, Smith C, Herlitz J, Aukrust P, Hartford M, Caidahl K. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Feb 12; 51(6):627-33.

O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the

European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996 Jul; 11(7):1010-8.

Orita Y, Yamamoto H, Kohno N, Sugihara M, Honda H, Kawamata S, Mito S, Soe NN, Yoshizumi M. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Sep; 27(9):2058-64.

Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M, von Korff A, Vesper K, Schmitz F, Mevissen V, Janssens U, Franke A, Hanrath P, Zerres K, Hoffmann R. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol.* 2005 Oct 20; 105(1):90

Ortlepp JR, von Korff A, Hanrath P, Zerres K, Hoffmann R. Vitamin D receptor gene polymorphism BsmI is not associated with the prevalence and severity of CAD in a large-scale angiographic cohort of 3441 patients. *Eur J Clin Invest.* 2003 Feb; 33(2):106-

Ostergård T, Nyholm B, Hansen TK, Rasmussen LM, Ingerslev J, Sørensen KE, Bøtker HE, Saltin B, Schmitz O. Endothelial function and biochemical vascular markers in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: the effect of exercise training. *Metabolism.* 2006 Nov; 55(11):1508-15.

Pallarés-Carratalá V, Piñón-Sellés F, Diago-Torrent JL. Diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular mayores en una población del Mediterráneo español. Estudio Burriana. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(3):158-67

Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res.* 2002 Oct 4; 91(7):570-6.

Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Nov; 20(11):2346-8.

Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, Berliner JA, Demer LL. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Apr; 17(4):680-7.

Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC; Geelong Osteoporosis Study. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med.* 2002 Mar 11; 162(5):537-40.

Pascual J, Argente J, Lopez MB, Muñoz M, Martinez G, Vazquez MA, Jodar E, Perez-Cano R, Hawkins F. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int.* 1998 Jan; 62(1):31-5.

Pérez-Castrillón JL, Abad L, Vega G, Sanz-Cantalapiedra A, San Miguel A, Mazón A, De Luis D, Dueñas-Laita A. Bone mineral density, bone remodeling and osteoprotegerin in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2008 Sep 16; 129(1):144-5.

Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernández G, Dueñas A. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 2007 Apr 1; 99(7):903

Pérez-Castrillón JL, Martín-Escudero JC, Álvarez Manzanares P, Cortés Sancho R, Iglesias Zamora S, García Alonso M. Hypertension as a risk factor for hip fracture. *Am J Hypertens.* 2005 Jan; 18(1):146-7.

Pérez-Castrillón JL, De Luis D, Martín-Escudero JC, Asensio T, del Amo R, Izaola O. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density,

and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications*. 2004 Nov-Dec; 18(6):317-21.

Poitout V, Robertson RP. Glucolipototoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev*. 2008 May; 29(3):351-66.

Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med*. 1996 Mar 21; 334(12):777-83.

Poole KE, Reeve J, Warburton EA. Falls, fractures, and osteoporosis after stroke: time to think about protection? *Stroke*. 2002 May; 33(5):1432-6.

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001 Nov 14; 286(18):2233.

Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Oct; 21(10):1610-6.

Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, Caraceni P, Facchini A, Ravaglia G, Salvarani C, Melicòni R, Mariani E. Soluble receptor activator of nuclear factor- κ B Ligand (sRANKL)/osteoprotegerin balance in ageing and age-associated diseases. *Biogerontology*. 2004; 5(2):119-27.

Quesada JM, Casado A, Diaz C, Barrios L, Cuenca Acevedo R, Dorado G. Allele frequency determination of Bsm 1 and Fok I polymorphisms of the VDR gene by quantitative real time PCR in pooled genomic DNA samples. *J Steroid Mol Biol* 2004; 89-90: 209-14.

Rainwater DL. Lipoprotein correlates of LDL particle size. *Atherosclerosis*. 2000 Jan; 148(1):151-8.

Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial nitric oxide synthase through protein kinase A and C pathways. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;22(10):2831-7.

Reid IR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Jun;72(6):1372-4.

Reyes-García R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Regulación del proceso del remodelado óseo. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2008; 17: 10-4.

Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science.* 2005 Jan 21; 307(5708):380-4.

Ribot C. Estrogens, progestins and the bone. *Rev Prat.* 1993 Dec 15; 43(20):2619-23.

Riggs BL, Koshla S, Melton LJ. Sex esterooids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.

Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest.* 1996 Jun 15; 97(12):2859-65.

Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct; 87(10):4470.

Rosen CJ, Brown S. A rational approach to evidence gaps in the management of osteoporosis. *Am J Med.* 2005 Nov; 118(11):1183-9.

Roy DK, O'Neill TV, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteopor Int* 2003; 14: 19-26.

Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int.* 2006 Oct; 17(10):1514-23.

Salamone LM, Cauley JA, Zmuda J, Pasagian-Macaulay A, Epstein RS, Ferrell RE, Black DM, Kuller LH. Apolipoprotein E gene polymorphism and bone loss: estrogen status modifies the influence of apolipoprotein E on bone loss. *J Bone Miner Res.* 2000 Feb; 15(2):308-14.

Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001 Dec 13; 414(6865):799-806.

Samokhin AO, Wong A, Saftig P, Brömme D. Role of cathepsin K in structural changes in brachiocephalic artery during progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2008 Sep; 200(1):58-68.

Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K, Yasuda K. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov; 86(11):5273-6.

Sawka AM, Ray JG, Yi Q, Josse RG, Lonn E. Randomized clinical trial of homocysteine level lowering therapy and fractures. *Arch Intern Med.* 2007 Oct 22; 167(19).

Secchiero P, Corallini F, Pandolfi A, Consoli A, Candido R, Fabris B, Celeghini C, Capitani S, Zauli G. An increased osteoprotegerin serum release characterizes the early onset of diabetes mellitus and may contribute to endothelial cell dysfunction. *Am J Pathol.* 2006 Dec; 169(6):2236-44.

Schlüter KD, Schäfer M, Balsler C, Taimor G, Piper HM. Influence of pHi and creatine phosphate on alpha-adrenoceptor-mediated cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 1998 Apr; 30(4):763-71.

Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep; 89(9):4246-53.

Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Apr 1; 22(4):549-53.

Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, Schreiner PJ, Margolis KL, Cauley JA, Nevitt MC, Black DM, Cummings SR. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care.* 2002 Oct; 25(10):1749-54

Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int.* 2007 Oct; 18(10):1355-62.

Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A, Matas Z, Gavish D, Mashavi M. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2009 Jun; 204(2):608-11.

Shin JY, Shin YG, Chung CH. Elevated serum osteoprotegerin levels are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Jul; 29(7):1664-6.

Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem.* 2006 Sep 1; 99(1):196-208.

Siepi D, Marchesi S, Vaudo G, Lupattelli G, Bagaglia F, Pirro M, Brozzetti M, Roscini AR, Mannarino E. Preclinical vascular damage in white postmenopausal women: the relevance of osteoprotegerin. *Metabolism.* 2008 Mar; 57(3):321-5.

Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997 Apr 18; 89(2):309-19

Skoumal M, Kolarz G, Haberhauser G, Woloszczuk W, Hawa G, Klinger A. Osteoprotegerin and the receptor activator of NF-kappa B ligand in the serum and sinovial fluid. A comparison of patients with longstanding arthritis and osteoarthritis. *Rheum Int* 2004; 26:63-69.

Sosa M, Saavedra P, Jódar E, Lozano-Tonkin C, Quesada JM, Torrijos A, Pérez-Cano R, Nogués X, Díaz-Curiel M, Moro MJ, Gómez C, Mosquera J, Alegre J, Olmos J, Muñoz-Torres M, Guañabens N, Del Pino J, Hawkins F; GIUMO Study Group. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese post-menopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study. *Aging Clin Exp Res.* 2009 Feb; 21(1):27-32.

Soufi M, Schoppet M, Sattler AM, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC, Schaefer JR. Osteoprotegerin gene polymorphisms in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 89(8):3764-8.

Spoelstra-de MA, Brouwer CB, Terheggen F, Bollen JM, Stehouwer CD, Smulders YM. No effect of folic acid on markers of endothelial dysfunction or inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hyperhomocysteinaemia.

Steinbuch M, Youker TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteopor Int* 2004; 15: 323-8.

Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Tylavsky FA, Feingold KR, Resnick HE, Shorr RI, Nevitt MC, Black DM, Cauley JA, Cummings SR, Harris TB; Health ABC Study. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J Bone Miner Res.* 2005 Apr; 20(4):596-603.

Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005 Apr 9-15; 365(9467):1333-46.

Sultan A, Avignon A, Galtier F, Piot C, Mariano-Goulart D, Dupuy AM, Cristol JP. Osteoprotegerin, thiazolidinediones treatment, and silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2008 Mar; 31(3):593-5.

Szulc P, Hofbauer C, Heufelder E, Roth S, Delmas PD. Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. *J Clin End Metab* 2001; 86:3162-3165.

Tamaki J, Iki M, Hirano Y, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2009 Jan; 20(1):53-60.

Tang QO, Tran GT, Gamie Z, Graham S, Tsialogiannis E, Tsiroidis E, Linder T, Tsiroidis E. Statins: under investigation for increasing bone mineral density and augmenting fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008 Oct; 17(10):1435-63.

Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005 Nov;20(11):1912-20. Epub 2005 Jul 18. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2006 Feb; 21(2):352.

Taskinen MR. LDL-cholesterol, HDL-cholesterol or triglycerides--which is the culprit? *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Jul;61 Suppl 1:S19-26.

Tekin GO, Kekilli E, Yagmur J, Uckan A, Yagmur C, Aksoy Y, Turhan H, Yetkin E. Evaluation of cardiovascular risk factors and bone mineral density in post menopausal women undergoing coronary angiography. *Int J Cardiol*. 2008 Dec 17; 131(1):66-9.

Thevarajah TM, Nani N, Chew YY. Performance evaluation on the Arkray Adams HA-8160 HbA1c analyser. *Malays J Pathol*. 2008 Dec; 30(2): 81-6.

Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone*. 2001 Aug; 29(2):114-20.

Tintut Y, Alfonso Z, Saini T, Radcliff K, Watson K, Boström K, Demer LL. Multilineage potential of cells from the artery wall. *Circulation*. 2003 Nov 18; 108(20):2505-10.

Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor-alpha promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation*. 2000 Nov 21; 102(21):2636-42.

Tomàs Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintó I. Risk factors and coronary morbimortality in a Mediterranean industrial cohort over 28 years of follow-up. The Manresa Study. *Rev Esp Cardiol*. 2001 Oct; 54(10):1146-54.

Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int*. 2001; 12(4):259-65.

Trofimov S, Pantsulaia I, Kobylansky E, Livsjits G. Circulating levels of receptor activator of nuclear factor κ B ligand /osteoprotegerin/macrophage-colony stimulating factor in a presumable healthy human population. *Eur J End* 2004; 150: 305-311.

Tsuda E, Goto M, Mochizuki SI, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 137-42.

Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönnemaa T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Jul; 22(7):1196-200.

Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. 2002; 58(6):266-72.

Van Der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van Der Kuip DA, Hofman A, De Laet CE. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2002 Apr;30(4):643-8.

Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, de Groot LC, Hofman A, Witteman JC, van Leeuwen JP, Breteler MM, Lips P, Pols HA, Uitterlinden AG. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med.* 2004 May 13; 350(20):2033-

Van Schooten FJ, Hirvonen A, Maas LM, De Mol BA, Kleinjans JC, Bell DA, Durrer JD. Putative susceptibility markers of coronary artery disease: association between VDR genotype, smoking, and aromatic DNA adduct levels in human right atrial tissue. *FASEB J.* 1998 Oct; 12(13):1409-17.

Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA.* 2001 Apr 11; 285(14):1850-5. Erratum in: *JAMA* 2001 Aug 8; 286(6):674.

Vanderborght A, Linsen L, Thewissen M, Geusens P, Paus J, Stinissen P. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand mRNA expression in patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol* 2004 Aug; 31(8):1483-90.

Varma R, Aronow WS, Basis Y, Singh T, Kalapatapu K, Weiss MB, Pucillo AL, Monsen CE. Relation of bone mineral density to frequency of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 15; 101(8):1103-4.

Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone.* 2001 Feb; 28(2):195-201.

Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Diaz Cadorniga F. Population-based incidence of type 2 diabetes in Northern Spain. The Asturias Study. *Diabetes Care* 2007; 30:2258-63.

Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedreo E. 10-year prospective study on the incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc).* 2000 Oct 28; 115(14):534-9.

Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L. Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk--a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2008 Mar; 19(3):257-

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int.* 2007 Dec; 18(12):1583-93.

Vik A, Brodin E, Børvik T, Sveinbjørnsson B, Hansen JB. Serum osteoprotegerin in young survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2006 May; 95(5):881-5.

Virkamäki A, Ueki K, Kahn CR. Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1999 Apr; 103(7):931-43.

Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation.* 2002 Aug 6; 106(6):640-2.

Vogt MT, San Valentin R, Forrest KY, Nevitt MC, Cauley JA. Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc.* 1997 Feb; 45(2):140-5.

Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999 Mar; 106(3):273-8.

Von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.* 2007 Oct; 18(10):1337-44.

Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone*. 1993; 14(1):29-33.

Williams JP, Blair HC, McDonald JM, McKenna MA, Jordan SE, Williford J, Hardy RW. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Jun 27; 235(3):646-51.

Wong SY, Kwok T, Woo J, Lynn H, Griffith JF, Leung J, Tang YY, Leung PC. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease in men and women: results from Mr. and Ms Os, Hong Kong. *Osteoporos Int*. 2005 Dec; 16(12):1933-8.

Xiang GD, Sun HL, Zhao LS. Changes of osteoprotegerin before and after insulin therapy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 May; 76(2):199-206.

Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J*. 2002 Apr;49(2):211-7.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 31; 95(7):3597-602 .

Yaturu S, Rains J, Jain SK. Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin resistance, CRP, and TNF-alpha levels in men with type 2 diabetes. *Cytokine*. 2008 Oct; 44(1):168-71.

Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen Pharmacol.* 2000 Dec; 35(6):287-96.

Zaidi M, Blair C, Moonga BS, Abe E, Huang CL. Osteoclastogenesis, bone resorption and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 599-609.

Zaruba MM, Huber BC, Brunner S, Deindl E, David R, Fischer R, Assmann G, Herbach N, Grundmann S, Wanke R, Mueller-Hoecker J, Franz WM. Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival. *Cardiovasc Res.* 2008 Mar 1; 77(4):722-31

Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May; 92(5):1640-6.

Ziegler S, Kudlacek S, Luger A, Minar E. Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis.* 2005 Sep; 182(1):175-80.

Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia.* 2000 Jul; 43(7):821-35.

Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, Luszczkiewicz G, Wiland P, Dziewczopolski W, Filipowicz-Sosnowska A, Pazdur J, Szechinski J, Kowalczewski J, Rell-Bakalarska M, Maslinski W. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul; 46(7):1744-53.

9.ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Los resultados del trabajo de investigación de la presente Tesis Doctoral han sido presentados en las siguientes comunicaciones científicas:

Relación entre osteoprotegerina sérica y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Reemo 2007;16(5):85-94.

Papel de la osteoprotegerina como marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Resultados preliminares. Endocrinol Nutr.2007;54:23

Hipovitaminosis D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Endocrinol Nutr.2007;54:108.

Osteoprotegerin as cardiovascular risk marker in patients with type 2 diabetes mellitus. JBMR 2007 S271.

Factores determinantes del grosor íntima-media en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Endocrinol Nutr.2008;55:10.

Prevalencia y factores asociados a la presencia de fracturas vertebrales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Endocrinol Nutr.2008;55:104.

Factores predictores de densidad mineral ósea y fractura vertebral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Reemo 2008; 17(6):137

Prevalence and factors associated to the presence of vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. JBMR 2008 S488.

Relación de los niveles séricos de osteocalcina con la enfermedad arteriosclerótica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr.*2009;56:115.

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN:

Premio Investigador Joven.

Relación entre osteoprotegerina sérica y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. XII Congreso de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral), Noviembre 2007.

