

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**RELACIÓN ENTRE LA DISLIPEMIA Y LOS PARÁMETROS
DEL METABOLISMO ÓSEO EN MUJERES
POSMENOPÁUSICAS Y VARONES MAYORES DE 50 AÑOS
EN CANTABRIA**

IRINA YEZERSKA SUSHKO

**Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de
Cantabria, realizada bajo la dirección de los Profesores José Luis
Hernández Hernández y José Manuel Olmos Martínez**

SANTANDER 2014

D. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, PROFESOR ASOCIADO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA Y D. JOSÉ MANUEL OLMOS MARTINEZ, PROFESOR TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA, como directores de la tesis doctoral:

“RELACIÓN ENTRE LA DISLIPEMIA Y LOS PARÁMETROS DEL METABOLISMO ÓSEO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS Y VARONES MAYORES DE 50 AÑOS EN CANTABRIA”.

CERTIFICAN:

Que dicho trabajo ha sido realizado por **Dña. Irina Yezerka Sushko** bajo nuestra dirección, y que reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral al objeto de que pueda optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

José Luis Hernández Hernández

José Manuel Olmos Martínez

Santander, a 14 de enero de 2014

AGRADECIMIENTOS

Desde estas líneas, quiero expresar mi más sincera gratitud a todas aquellas personas que me han apoyado en mi trayectoria profesional, y más concretamente, en la culminación de la presente Tesis Doctoral.

A mis directores de la Tesis, Dr. José Luis Hernández Hernández y Dr. José Manuel Olmos Martínez, por su exquisito trato y cercanía, el tiempo invertido en este Proyecto, su enorme paciencia, su sensatez y pragmatismo que me han facilitado el abordaje de las distintas etapas de la ejecución de la Tesis Doctoral, por su apoyo constante y por sus valiosos consejos, así como, la total confianza que han depositado en mí a lo largo de mi trayectoria investigadora. Especialmente, les agradezco que me hayan abierto las puertas de su Grupo de Investigación, dándome la oportunidad de tener una visión más amplia del conocimiento científico y de descubrir las motivaciones que han suscitado en mí una etapa de profundo aprendizaje en todos los aspectos.

A los profesionales sanitarios del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y de los Centros de Salud Camargo-Interior y Camargo-Costa que han participado en el inicio y el desarrollo de la Cohorte Camargo.

A los pacientes que forman parte del estudio, sin cuya desinteresada colaboración éste no hubiera podido desarrollarse.

Por último, expreso mi más profundo agradecimiento a mi familia, sin duda fundamental para poder equilibrar la balanza personal y profesional e infundirme ánimo, cariño y serenidad para poder llevar a cabo este nuevo Proyecto en la vida. Especialmente a mi Madre, por ser siempre para mí un ejemplo a seguir tanto en el plano profesional como en el personal, además de ser una constante en mi vida que me impulsa a buscar nuevas metas para el enriquecimiento de mi persona.

A todos los que ocupan un lugar especial en mi vida, que de una manera u otra, han puesto su granito de arena para que hoy me encuentre aquí. Su apoyo, incondicionalidad y fuerza han hecho posible que este trabajo llegue a completarse.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. DISLIPEMIA.....	3
I.1.1. Definición.....	3
I.1.2. Epidemiología de la dislipemia.....	4
I.1.2.1. Prevalencia de la dislipemia en España y Cantabria.....	4
I.1.2.2. Prevalencia de la dislipemia a nivel mundial.....	8
I.1.3. Factores de riesgo de la dislipemia.....	10
I.1.3.1. Colesterol LDL.....	11
I.1.3.2. Colesterol HDL.....	13
I.1.3.3. Triglicéridos.....	14
I.1.3.4. Apolipoproteínas.....	15
• Apolipoproteína B.....	15
• Apolipoproteína A-I.....	16
I.1.3.5. Índices aterogénicos.....	16
I.1.3.6. Cociente colesterol total/HDL-C y cociente LDL-C/HDL-C.....	17
• Cociente apolipoproteína B/apolipoproteína A-I.....	18
• Transformación logarítmica del cociente entre la concentración molar de triglicéridos y de HDL-C.....	20
• Cociente LDL-C/Apo B.....	21
• Cociente colesterol no-HDL/HDL-C.....	21
• Importancia de los cocientes lipoproteicos sobre los factores de riesgo vascular tradicionales.....	22
I.1.4. Clasificación de las dislipemias.....	24
I.1.5. Tratamiento de las dislipemias.....	26
I.2. OSTEOPOROSIS	28
I.2.1. Definición de la osteoporosis.....	28
I.2.2. Remodelación ósea.....	30
I.2.2.1. Alteraciones de la remodelación ósea en la osteoporosis.....	39
• Balance negativo:.....	40
• Aumento del recambio óseo:.....	41

	• Consecuencias de la alteración de las unidades de remodelación:	42
I.2.2.2.	Calidad ósea.	43
	• Estructura ósea:	43
	• Calidad del tejido óseo:	44
I.2.3.	Factores de riesgo de osteoporosis.	44
I.2.4.	Epidemiología de la osteoporosis y de la fractura por fragilidad.	47
I.2.4.1.	Datos epidemiológicos a nivel mundial.	47
I.2.4.2.	Datos epidemiológicos en España y Cantabria.	50
I.2.5.	Diagnóstico de la osteoporosis.	53
I.2.5.1.	Clínica.	53
I.2.5.2.	Absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA).	55
I.2.5.3.	Ultrasonidos (QUS).....	58
I.2.5.4.	Radiología simple.	61
I.2.5.5.	Marcadores bioquímicos de remodelación ósea.....	63
I.2.6.	Tratamiento de la osteoporosis.	64
I.3.	DISLIPEMIA Y OSTEOPOROSIS.	69
I.3.1.	Alteración del metabolismo lipídico y densidad mineral ósea.	71
I.3.2.	Alteración del metabolismo lipídico, marcadores de remodelado óseo y hormonas calciotropas.	76
I.3.2.1.	Marcadores de remodelado óseo.....	76
I.3.2.2.	Hormonas calciotropas.	77
I.3.3.	Alteración del metabolismo lipídico y fracturas óseas.	79
I.3.4.	Repercusión de las estatinas sobre el metabolismo óseo y de los bisfosfonatos sobre el metabolismo lipídico.	82
II.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	87
II.1.	JUSTIFICACIÓN.....	89
II.2.	HIPÓTESIS.....	90

V.5.2.1.	Índices aterogénicos y parámetros de metabolismo óseo.	145
V.5.2.2.	Índices aterogénicos y hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.	147
V.5.2.3.	Índices aterogénicos y osteoporosis.	149
V.5.2.4.	Índices aterogénicos y fracturas.	150
•	Fracturas no vertebrales.	150
•	Fracturas vertebrales.	152
V.5.3.	Hipercolesterolemia y metabolismo óseo.	154
V.5.3.1.	Características basales y antropométricas.	154
V.5.3.2.	Parámetros del metabolismo óseo, hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.	157
V.5.3.3.	Parámetros densitométricos (DXA).	158
V.5.3.4.	Parámetros ultrasonográficos (QUS).	162
V.5.3.5.	Análisis multivariable.	163
V.5.3.6.	Prevalencia de fracturas.	166
•	Fracturas no vertebrales.	166
•	Fracturas vertebrales.	167
V.5.4.	Hipertrigliceridemia y metabolismo óseo.	169
V.5.4.1.	Características basales y antropométricas.	169
V.5.4.2.	Parámetros de metabolismo óseo, hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.	172
V.5.4.3.	Parámetros densitométricos (DXA).	174
V.5.4.4.	Parámetros ultrasonográficos (QUS).	177
V.5.4.5.	Análisis multivariable.	178
V.5.4.6.	Prevalencia de fracturas.	181
•	Fracturas no vertebrales.	181
•	Fracturas vertebrales.	182
VI.	DISCUSIÓN.	185
VI.1.	Perfil lipídico y parámetros del metabolismo óseo.	188
VI.1.1.	Perfil lipídico y hormonas calciotropas.	188
VI.1.2.	Perfil lipídico y marcadores de remodelado óseo (MRO).	191
VI.1.3.	Perfil lipídico y parámetros densitométricos centrales (DXA).	192
VI.1.4.	Perfil lipídico y parámetros ultrasonográficos (QUS).	195

VI.1.5.	Perfil lipídico y fracturas.	196
VI.2.	Índices aterogénicos y parámetros de metabolismo óseo	198
VI.2.1.	Índices aterogénicos y hormonas calciotropas.	198
VI.2.2.	Índices aterogénicos y marcadores de remodelación ósea.	198
VI.2.3.	Índices aterogénicos y parámetros densitométricos.	199
VI.2.4.	Índices aterogénicos y parámetros ultrasonográficos.	201
VI.2.5.	Índices aterogénicos y fracturas por fragilidad.	201
VI.3.	Hipercolesterolemia y metabolismo óseo.	203
VI.3.1.	Hipercolesterolemia y hormonas calciotropas.	203
VI.3.2.	Hipercolesterolemia y marcadores de remodelado óseo.	204
VI.3.3.	Hipercolesterolemia y parámetros densitométricos.	205
VI.3.4.	Hipercolesterolemia y parámetros ultrasonográficos.	207
VI.3.5.	Hipercolesterolemia y fracturas por fragilidad.	207
VI.4.	Hipertrigliceridemia y metabolismo óseo.	209
VI.4.1.	Hipertrigliceridemia y hormonas calciotropas.	209
VI.4.2.	Hipertrigliceridemia, hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.	210
VI.4.3.	Hipertrigliceridemia y parámetros densitométricos.	210
VI.4.4.	Hipertrigliceridemia y parámetros ultrasonográficos.	211
VI.4.5.	Hipertrigliceridemia y fracturas óseas.	211
VI.5.	Fortalezas y limitaciones del estudio.	213
VII.	CONCLUSIONES.	215
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.	219
ANEXOS.		239
VIII.1.	ANEXO 1. Formulario de consentimiento informado.	241
VIII.2.	ANEXO 2. Base de datos del estudio con las variables analizadas.	242

ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
25(OH)D	25- hidroxivitamina D
ACVA	Accidente cerebrovascular agudo
ADO	Antidiabéticos orales
Apo A-I	Apolipoproteínas A-I
Apo B	Apolipoproteínas B
Apo	Apolipoproteína
BDZ	Benzodiazepinas
BMP	Proteínas morfogenéticas del hueso
BUA	Atenuación ultrasónica de banda ancha
CaT	Calcio sérico total
C-FMS	Receptor c-fms presente en precursores osteoclasticos
CML	Células musculares lisas
CTR	Receptor de Calcitonina
CV	Coefficiente de variación
DAP12	<i>DNAX activating protein</i>
DE	Desviación estándar
DMO, CF	Densidad mineral ósea en cuello femoral
DMO, CL	Densidad mineral ósea en columna lumbar
DMO, CT	Densidad mineral ósea en cadera total
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Absorciometría por rayos X de doble nivel de energía

Abreviatura	Término
ECV	Enfermedad cardiovascular
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FART	Fosfatasa ácida resistente al tartrato
FAT	Fosfatasa alcalina total
FcR γ	<i>Fc receptor commong gamma chain</i>
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FV	Fractura vertebral
GH	Hormona de crecimiento
HDL-C	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IBPs	Inhibidores de la bomba de protones
IDL-C	Lipoproteínas de densidad intermedia
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
INF- γ	Interferón gamma
IRSS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LDL-C	Lipoproteínas de baja densidad
LDLox	LDL oxidadas
LEF	Factor estimulador de los linfocitos
LP(a)	Lipoproteína a
LPL	Lipoproteinlipasa
LRP-5	Proteína 5 relacionada con el receptor LDL

Abreviatura	Término
LRP-6	Proteína 6 relacionada con el receptor LDL
M-CSF	Factor estimulador de las colonias de macrófagos
MDRD4	Fórmula para el cálculo del filtrado glomerular estimado (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>)
Miro-pQCT	Microtomografía computarizada
NFAT	Factor nuclear de células T activadas
NFκB	Factor Nuclear Kappa-B
NOF	<i>National Osteoporosis Foundation</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OP	Osteoporosis
OPG	Osteoprotegerina
OSCAR	<i>Osteoclast-specific activating receptor</i>
OSX	Osterix
P1NP	Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I
PCR	Proteína C reactiva
PGE-2	Prostaglandina tipo 2
PLC	Fosfolipasa C
PTEC	Proteína transportadora de ésteres de colesterol
PTHi	Hormona paratiroidea intacta
QUI/Stiffnes	Relación entre índices cuantitativos de ultrasonidos
QUI	Índice cuantitativo de ultrasonido
QUS	Sistema de ultrasonidos cualitativos
RANK	Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B

Abreviatura	Término
RANKL	Ligando de RANK
SFRP-1	<i>Secreted Frizzled-Related Proteína 1</i>
SNC	Sistema nervioso central
SPSS 15	<i>Statistical package for social sciences</i> , Chicago, IL, EEUU
SOS	Velocidad del sonido
TCF	Factor de las células T
TGF β	Factor transformante β
THS	Terapia hormonal sustitutiva
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
TRAF	Factores citoplasmáticos asociados a TNFR
TREM2	<i>Triggering receptor expressed on myeloid cells</i>
US	Ultrasonidos
VLDL-C	Lipoproteínas de muy baja densidad
β -CTX	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I

I. INTRODUCCIÓN

I.1. DISLIPEMIA

I.1.1. Definición

Por dislipemia se entiende cualquier alteración de los niveles de los lípidos plasmáticos, bien por exceso o por defecto. Se puede definir la hiperlipemia como la presencia de concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o de ambas simultáneamente, superiores a los valores considerados “normales” para la población general y por encima de las cuales es recomendable el inicio de medidas dietéticas y/o farmacológicas¹. La amplia variabilidad de las concentraciones séricas de los lípidos en la población y la imposibilidad de establecer un límite individual claro entre bajo y alto riesgo vascular, hacen difícil definir un umbral a partir del cual se considere que existe una elevación patológica de las cifras lipídicas. Por tanto, en la práctica habitual, se deben utilizar criterios clínicos, además de estadísticos, que tengan en cuenta el riesgo cardiovascular global de cada paciente, a la hora de considerar como elevados los niveles de colesterol séricos. Algunas guías clínicas consideran que un paciente presenta hipercolesterolemia límite cuando tiene unos niveles de colesterol sérico entre 200 y 249 mg/dl, cifras de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) entre 130 y 159 mg/dl, y triglicéridos por debajo de 200 mg/dl^{2,3,4}. Por otro lado, se han considerado tradicionalmente como hipertrigliceridemia, las cifras superiores a 200 mg/dl. Sin embargo, las guías clínicas del ATPIII-NCEP consideran que los valores de normalidad para los triglicéridos séricos son los menores de 150 mg/dl, y que los valores entre 150 y 200 mg/dl están en el límite alto (“borderline high”)⁴.

I.1.2. Epidemiología de la dislipemia.

I.1.2.1. Prevalencia de la dislipemia en España y Cantabria.

La dislipemia constituye uno de los factores de riesgo modificables más importantes en la patogénesis de la arteriosclerosis y, por tanto, de la enfermedad cardiovascular (ECV). De hecho, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) es considerado mejor predictor del riesgo coronario que el colesterol total aislado, dado que presenta una relación directa con la morbimortalidad. Del mismo modo, las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se relacionan inversamente con la ECV (Tabla 1)³.

Tabla 1. Puntos de corte del HDL-C y su relación con el riesgo de ECV³.

	Riesgo aumentado	Riesgo disminuido
HDL-C (mg/ml)	<ul style="list-style-type: none"> • Varones <40 • Mujeres <46 	>60

Numerosos estudios observacionales han confirmado la existencia de una relación causal entre la hipercolesterolemia y la cardiopatía isquémica, así como el valor predictivo de aquella en el desarrollo de ésta. En este sentido, el estudio de la cohorte de Framingham demostró una relación lineal e independiente entre los niveles elevados de colesterol total y de LDL-C y los niveles bajos de HDL-C, con el riesgo de padecer cardiopatía isquémica (Figura 1)⁵. También en el estudio MRFIT⁶, se evidenció una relación continua y gradual entre la hipercolesterolemia y la mortalidad por enfermedad coronaria, con una persistencia de la misma en poblaciones de distinta raza y nivel sociocultural (Figura 2). La reducción de las cifras de colesterol se asoció significativamente con una disminución de la incidencia y de la mortalidad por

cardiopatía isquémica y ECV global, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria⁷.

Figura 1. Relación entre el colesterol sérico y el riesgo de cardiopatía Isquémica⁵.

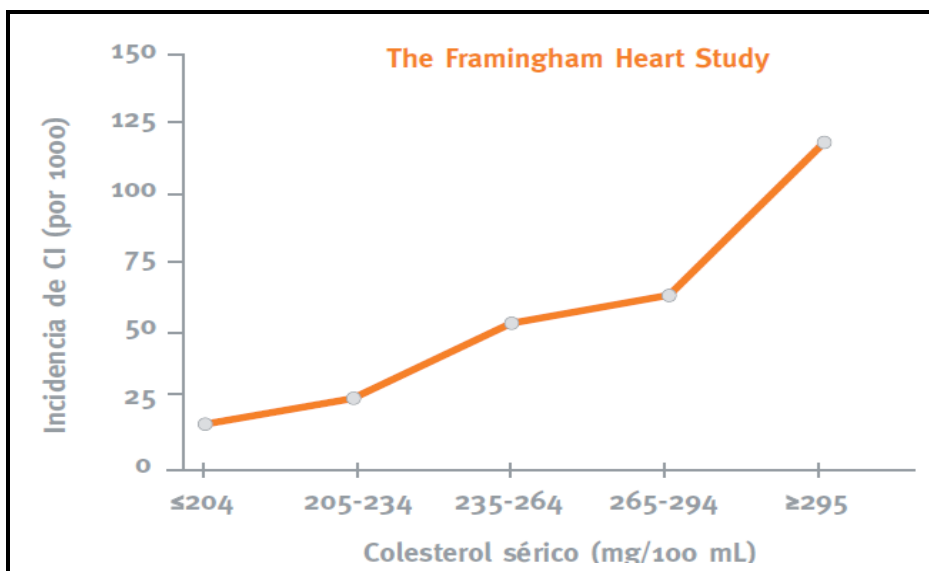
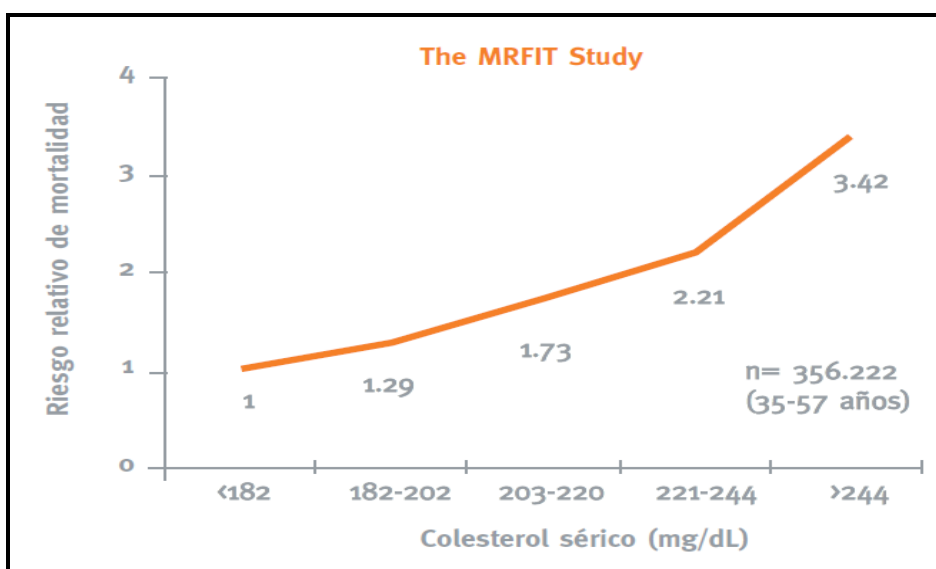


Figura 2. Relación entre la hipercolesterolemia y la mortalidad coronaria⁶.

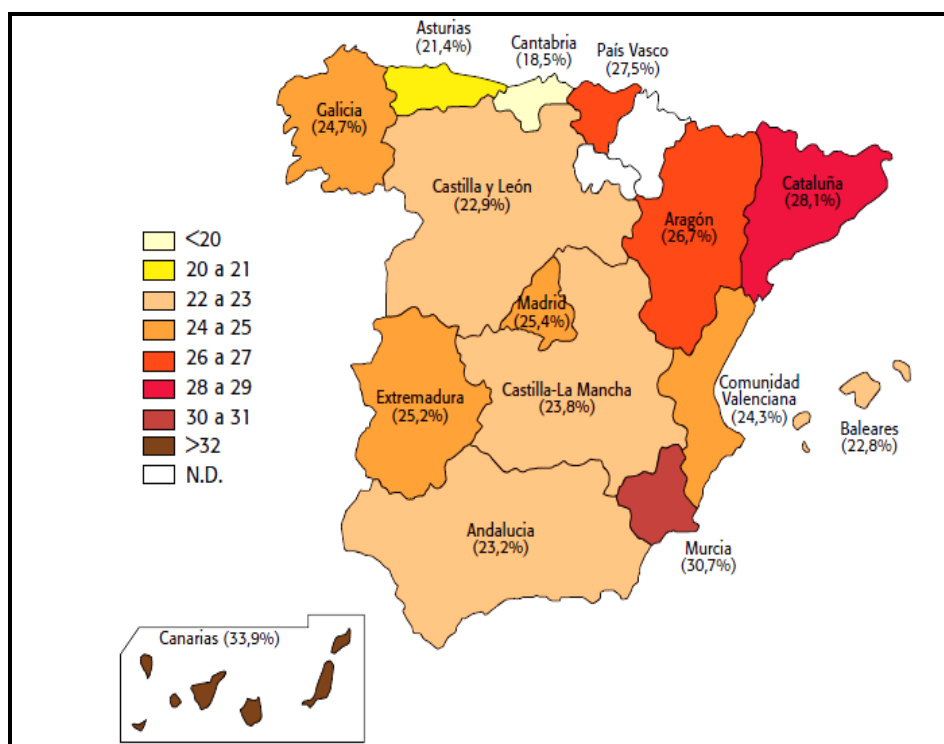


En España, la prevalencia de las alteraciones del metabolismo lipídico no es despreciable. El estudio de Gutiérrez Fuentes et al.⁸, realizado en población general de entre 35 y 64 años, mostró unos valores medios de colesterol total de 221 mg/dl,

de HDL-C de 53 mg/dl, de LDL-C de 141 mg/dl y de triglicéridos de 135 mg/dl. Además, un reciente metaanálisis⁹ concluyó que un 20% de la población española adulta de la misma edad (35-64 años) presentaba niveles de colesterol sérico ≥ 250 mg/dl. En otros trabajos se ha objetivado que el 50-69% de los adultos de esta edad, tenía niveles de colesterol total >200 mg/dl¹⁰.

El estudio transversal HISPALIPID¹⁰, realizado en una muestra de 33.913 pacientes (56% mujeres), con una media de edad de 55 años, de 15 de las 17 comunidades autónomas de España, reportó una prevalencia global de dislipemia del 24% (un 26% en varones y un 23% en mujeres), observando importantes variaciones geográficas. Las comunidades con mayor y menor prevalencia ajustada por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) fueron Canarias (34%) y Cantabria (19%) respectivamente (Figura 3).

Figura 3. Prevalencia de la dislipemia en las diferentes comunidades autónomas ajustadas por edad, sexo e índice de masa corporal¹⁰.



Sánchez-Chaparro et al.¹¹, en un estudio que incluyó a 216.914 sujetos sometidos a un reconocimiento médico rutinario, con una media de edad de 36 años y mayoritariamente varones (73%), mostró una prevalencia global de dislipemia del 64%. Un 15% tenían un colesterol total ≥ 240 mg/dl, un 26% de los varones y un 26% de las mujeres tenían un HDL-C < 40 mg/dl y < 50 mg/dl respectivamente, en un 17% el LDL-C fue ≥ 160 mg/dl y en un 8% los niveles de triglicéridos séricos fueron ≥ 200 mg/dl.

A pesar de que el tratamiento hipolipemiente es relativamente alto entre los pacientes dislipémicos atendidos en el medio extrahospitalario en España, (tres de cada cuatro pacientes lo reciben), no se puede decir lo mismo del control de la dislipemia, dado que sólo uno de cada tres pacientes con dislipemia cumple los objetivos de tratamiento recomendados por las guías de práctica clínica^{4,10,12}. Así, en el estudio LIPICAP, que analizó a 7.054 pacientes atendidos en las consultas de Atención Primaria de 17 comunidades autónomas de nuestro país, se pudo observar que la tercera parte de los pacientes con hiperlipemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipemia mixta o HDL bajo) presentaban un buen control de la enfermedad⁹, y que el grado de control era inversamente proporcional a su riesgo cardiovascular¹³.

Entre los factores asociados al mal control de la dislipemia, figuran la sobreestimación del control real de los pacientes por parte del médico, la inercia clínica (es decir, la tendencia a una conducta terapéutica más conservadora ante un paciente realmente mal controlado) y el incumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas y del tratamiento hipolipemiente^{8,10}. Recientemente, dentro del estudio internacional DYSIS¹⁴, se evaluaron las alteraciones del perfil lipídico de 3.617 pacientes tratados con estatinas en España. De los pacientes con alto riesgo cardiovascular con perfil lipídico completo (n = 2.273), el 78,9% presentaba

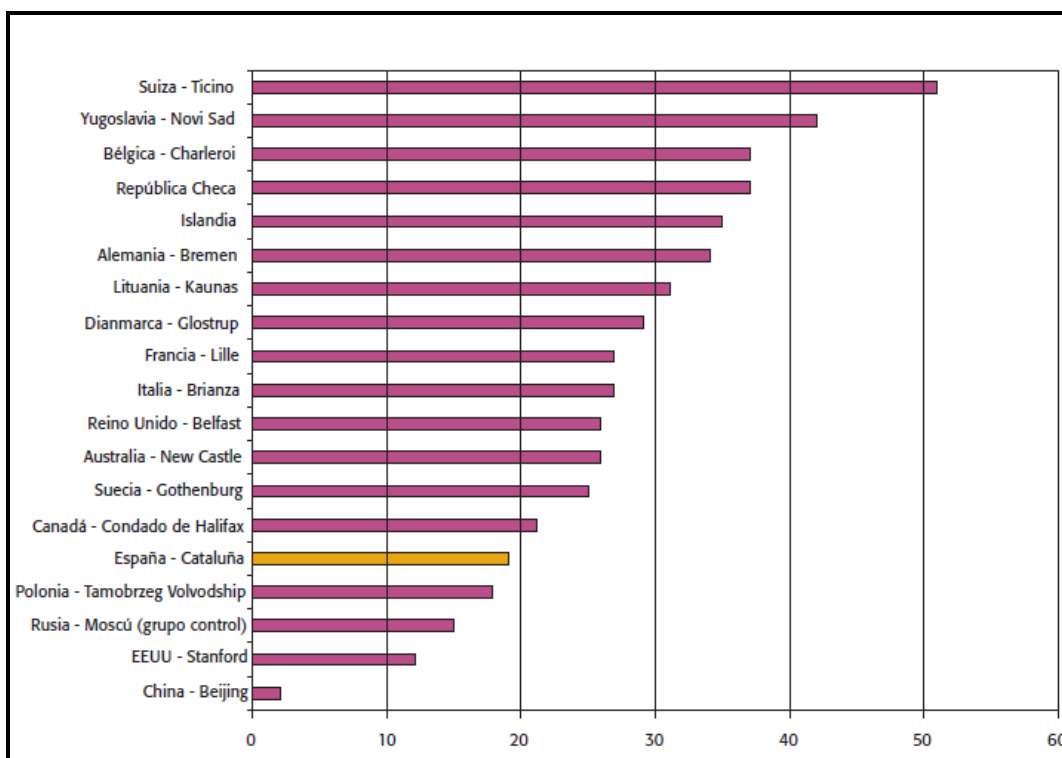
concentraciones alteradas de alguno de los tres parámetros lipídicos principales: (LDL-C, HDL-C y/o triglicéridos). Dentro de este grupo, el LDL-C no se encontraba en objetivo en el 61%, el HDL-C estaba por debajo de lo normal en el 25% y los triglicéridos estaban elevados en el 38% de los pacientes. En general, el LDL-C se encontraba fuera de objetivo en el 63% de los sujetos analizados y sólo el 21% (n = 668) de ellos presentaba concentraciones normales o las recomendadas para los tres parámetros.

Finalmente, cabe hacer una reseña a las hiperlipemias genéticas, que conllevan un elevado riesgo cardiovascular, especialmente en los individuos más jóvenes. La hipercolesterolemia familiar heterocigota que se produce como consecuencia de mutaciones localizadas en el gen del receptor de las LDL, es uno de los trastornos hereditarios monogénicos más frecuentes en la población general, estimándose que una de cada 500 personas la presenta¹⁰. Por otro lado, se estima que aproximadamente un 1-2% de la población padece hiperlipemia familiar combinada, y aunque no se dispone de datos específicos para España, esto supondría entre 400.000 y 800.000 sujetos afectados¹⁵.

I.1.2.2. Prevalencia de la dislipemia a nivel mundial.

Los niveles medios de los lípidos séricos y la prevalencia de la dislipemia en España son similares o incluso menores a los observados en otros países anglosajones y en los Estados Unidos, aunque la incidencia y la mortalidad por cardiopatía isquémica siguen siendo más bajas en nuestro país (Figura 4)^{10,16}. Dicha paradoja podría deberse, entre otras razones, a un mejor perfil lipídico de la población española (menor índice de colesterol total/HDL-C), quizá por la influencia de la dieta mediterránea, o por la presencia de otros factores protectores aun desconocidos.

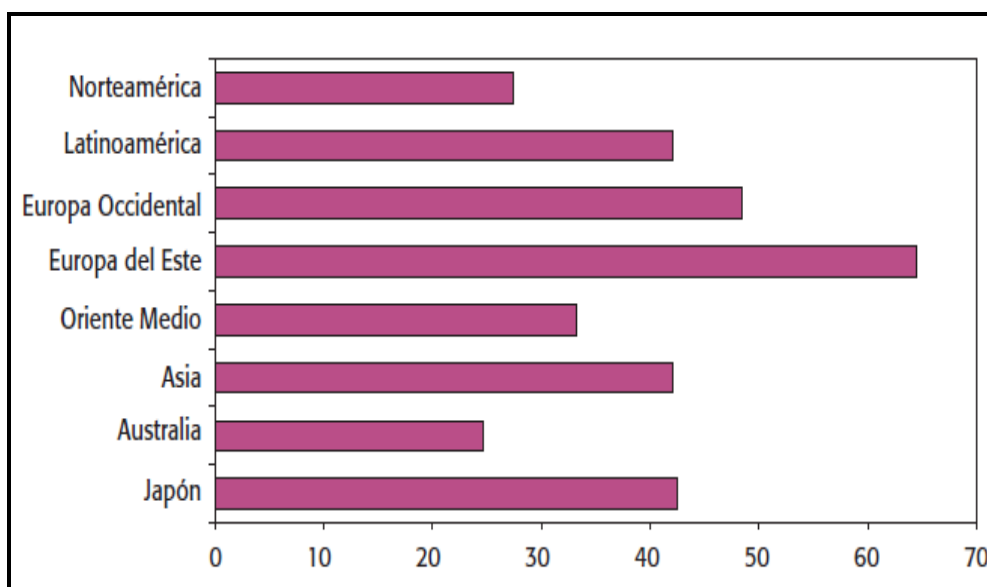
Figura 4. Prevalencia de hipercolesterolemia en varones. Comparación entre países^{10,16}.



El estudio EUROASPIRE II (1999-2000)¹⁶, realizado en 15 países europeos, mostró que el 39% de los pacientes con enfermedad coronaria no estaban recibiendo terapia hipolipemiente alguna, y que el 49% de los pacientes tratados no alcanzaban los objetivos terapéuticos establecidos. En el estudio EUROASPIRE III (2006-2007)¹⁷, en el que se llevó a cabo una revisión de 13.935 historias clínicas y una entrevista a 8.966 pacientes de 22 países europeos, se concluyó que el manejo de los niveles de lípidos plasmáticos era mucho mejor respecto al estudio previo, seguramente debido al uso generalizado de estatinas. En consecuencia, la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos para el colesterol total (<170 mg/dl) fue del 54% y para el LDL-C (<96 mg/dl), del 53%. Sin embargo, según las guías europeas de prevención de la ECV, casi la mitad de los pacientes con dislipemia continuaban estando por encima de los objetivos de control recomendados¹⁸.

En cuanto a la prevención secundaria, el estudio REACH¹⁹, en el que se analizaron 67.888 pacientes mayores de 45 años con aterotrombosis (definida como enfermedad coronaria, cerebrovascular o arteriopatía periférica, o la presencia de 3 ó más factores de riesgo cardiovascular), procedentes de 44 países, reveló que solamente el 45% de los pacientes europeos tenían un buen control de la dislipemia (Figura 5).

Figura 5. Control de la hipercolesterolemia en prevención secundaria en diferentes regiones del mundo¹⁹.



I.1.3. Factores de riesgo de la dislipemia.

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbimortalidad en nuestro medio^{1,3}. En concreto, los trastornos del metabolismo de los lípidos cada vez son más frecuentes, y se han afianzado como uno de los principales determinantes del riesgo cardiovascular⁹. Villar et al.¹⁰ describieron que el 87% de los pacientes con dislipemia tenían algún otro factor de riesgo cardiovascular

y el 37% una enfermedad cardiovascular asociada. Además, según los resultados del reciente estudio DYSIS¹⁴, la mayoría de los pacientes tratados con estatinas en nuestro país, especialmente aquellos con alto riesgo cardiovascular, no alcanzan los objetivos lipídicos recomendados y/o presentan una elevada frecuencia de valores alterados de HDL-C y triglicéridos. Por tanto, existe la necesidad de un manejo más intensivo e integral de la dislipemia, y sus factores de riesgo. En esta sección vamos a comentar brevemente los principales factores de riesgo de dislipemia.

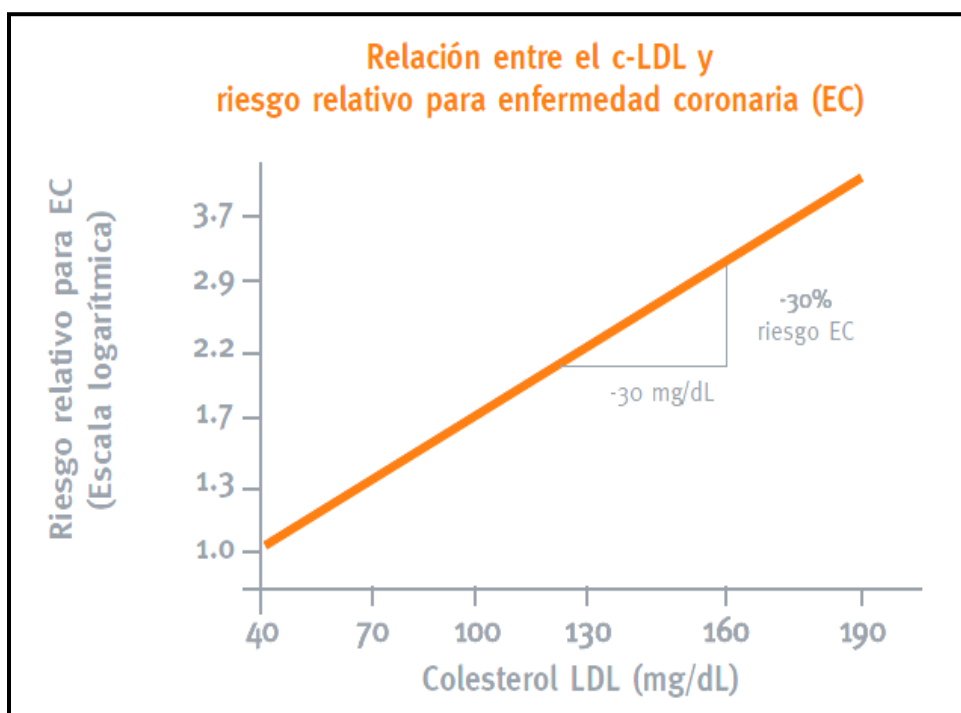
I.1.3.1. Colesterol LDL.

El LDL-C es un factor de riesgo cardiovascular independiente, con un mayor valor predictivo para el desarrollo de cardiopatía isquémica que el colesterol total. De hecho, es el parámetro que se utiliza para establecer los objetivos de control lipídico tras el inicio del tratamiento hipolipemiante. En base a la evidencia científica disponible en la actualidad en la prevención de la ECV, la tendencia es considerar que los valores más bajos de LDL-C se asocian con un menor riesgo cardiovascular. Así, un descenso de 30 mg/dl de LDL-C conlleva una reducción del 30% del riesgo relativo de enfermedad coronaria (Figura 6)^{20,21}.

El metaanálisis más reciente de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT), que incluyó siete estudios y más de 170.000 pacientes, confirmó que la reducción de la ECV depende de la dosis del tratamiento hipolipemiante para el LDL-C²². En el mismo estudio se concluye que cada reducción de 40 mg/dl de LDL-C se asocia a un descenso del 22% en la morbilidad cardiovascular, y un descenso absoluto de <70 mg/dl o una reducción relativa del 50% proporcionan el mejor beneficio para la prevención de ECV^{4,22}.

En la reciente actualización de las guías de manejo de las dislipemias⁴, se sigue reconociendo que la elevación del LDL-C es uno de los factores pronósticos de la ECV. Por extrapolación de los datos disponibles hasta el momento, la guía de la ESC/EAS considera que la reducción absoluta de LDL-C hasta valores por debajo de 70 mg/dl o una reducción relativa de al menos un 50% respecto de las cifras iniciales proporciona el mejor beneficio en términos de prevención de la ECV. Por tanto, éste es el objetivo propuesto para los pacientes de muy alto riesgo, y no lo considera como una recomendación opcional como lo era en la revisión de las directrices del NCEP-ATP III^{12,21}. También se establecen objetivos más estrictos de LDL-C para los pacientes con riesgo alto (<100 mg/dl) y moderado (<115 mg/dl)⁴.

Figura 6. Relación entre LDL-C y el riesgo relativo de enfermedad coronaria²⁰.



I.1.3.2. Colesterol HDL.

El descenso del HDL-C está fuertemente relacionado con un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria. Se ha sugerido que los pacientes con bajas concentraciones plasmáticas de HDL-C, tienen un riesgo de cardiopatía isquémica similar al de los pacientes con concentraciones elevadas de LDL-C. Las concentraciones de HDL-C pueden ser también el reflejo de otras lipoproteínas aterogénicas, como las de muy baja densidad (VLDL). Los mecanismos por los que las HDL proporcionan protección frente al desarrollo de la aterosclerosis no están bien definidos. Posiblemente, protegen directamente a la pared vascular mediante el transporte reverso del colesterol desde la pared arterial hasta el hígado. Otros mecanismos protectores implicados han sido la inhibición de la oxidación de las LDL, la inhibición de moléculas de adhesión celular y la producción de prostaciclina con efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria^{23,24}.

Hasta la fecha no se han determinado objetivos específicos para el HDL-C en las guías clínicas, aunque el aumento del HDL-C puede ser un predictor de la regresión de las lesiones ateroscleróticas. De hecho, se han asociado las concentraciones bajas de HDL-C con un exceso de eventos y mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria, incluso cuando los niveles de LDL-C son cercanos a los 70 mg/dl⁴. Sin embargo, basándonos en la evidencia clínica disponible, no se puede establecer la eficacia de las intervenciones terapéuticas sobre el HDL-C, a fin de obtener una reducción adicional del riesgo CV en términos de morbimortalidad y, por lo tanto, las nuevas guías de la ESC/EAS no establecen un objetivo concreto para estas partículas lipídicas⁴.

I.1.3.3. Triglicéridos.

Los niveles séricos de triglicéridos, por su parte, han demostrado una correlación positiva significativa con el desarrollo de cardiopatía isquémica^{4,5,7,10}. Durante muchos años se ha sugerido que esta asociación se debía a la existencia de una relación inversa con el HDL-C, ya que es muy frecuente que cuando se elevan los triglicéridos, el HDL-C sea bajo. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los triglicéridos constituyen un factor de riesgo coronario independiente, incluso en presencia de concentraciones elevadas de HDL-C^{3,25,26,27}.

En los últimos años, está cobrando importancia la trigliceridemia postprandial en la valoración del riesgo cardiovascular. Así, en el Copenhagen City Heart Study, un estudio prospectivo que incluyó a población general (7.587 mujeres y 6.394 varones), de entre 20 y 93 años, seguidos durante 28 años, se observó una asociación positiva entre los niveles de triglicéridos postprandiales y el riesgo de cardiopatía isquémica y mortalidad²⁸, lo que ha hecho considerar a los clínicos el valor de las determinaciones no basales de estos lípidos en la valoración del riesgo cardiovascular. Del mismo modo, en el estudio WHI (Women's Health Study)²⁹ que analizó a 26.509 mujeres sanas, seguidas durante 11 años, se objetivó una asociación positiva entre los niveles de triglicéridos postprandiales y los eventos cardiovasculares (infarto no fatal, ACV isquémico no fatal, revascularización cardíaca o muerte por causas cardiovasculares), independientemente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, de los niveles de otros lípidos séricos y de los marcadores de resistencia insulínica (IMC, diabetes y concentración sérica de proteína C reactiva -PCR-).

Respecto a los triglicéridos, las guías clínicas, al igual que en el caso del HDL-C tampoco plantean un objetivo concreto (aunque aconsejan que los niveles deseables

podrían ser los <150 mg/dl) en el descenso de sus niveles. Esto es debido a que no hay evidencia de que el descenso de la trigliceridemia inducido por los fármacos hipolipemiantes se asocie a una disminución de la morbimortalidad cardiovascular.

I.1.3.4. Apolipoproteínas.

- ***Apolipoproteína B***

La concentración de apolipoproteína B (Apo B) es un buen indicador del número de partículas de VLDL-C, de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL-C) y de LDL-C en plasma, lo cual es especialmente importante en caso de altas concentraciones de LDL-C⁴.

En algunos estudios prospectivos se ha observado que la Apo B es similar al LDL-C en términos de predicción del riesgo cardiovascular^{30,31}, existiendo indicios recientes de que la Apo B, además de ser un marcador de riesgo, podría ser también un objetivo de tratamiento^{4,32}. Sin embargo, la determinación de Apo B no está incluida en las tablas de cálculo del riesgo cardiovascular total, ni tampoco ha sido tradicionalmente un objetivo primario de tratamiento, en los ensayos clínicos controlados. Los datos derivados de metanálisis recientes realizados por la Emerging Risk Factors Collaboration³³ indican que la Apo B no ofrece mayores beneficios que el colesterol no HDL o los cocientes lipídicos convencionales. En el estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) se obtuvieron resultados similares³⁴.

Ante la discordancia de los resultados hallados hasta el momento, las guías clínicas actuales se muestran conservadoras, señalando que los clínicos

acostumbrados al uso de la concentración de Apo B en su práctica cotidiana, pueden continuar realizándola, recomendando una cifra de Apo B <80 mg/dl y <100 mg/dl para los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto o alto, respectivamente⁴.

- ***Apolipoproteína A-I***

La apolipoproteína A-I (Apo A-I) es la proteína más importante del HDL-C, de tal forma que proporciona una buena estimación de los niveles de éste. Se considera que una concentración plasmática de Apo A-I <120 mg/dl en varones y <140 mg/dl en mujeres, se corresponde a un nivel de HDL-C bajo^{4,30}.

Sin embargo, tampoco se puede establecer la eficacia de las intervenciones terapéuticas sobre ésta variable, para obtener una reducción del riesgo CV, de acuerdo con la literatura médica existente hasta el momento⁴.

I.1.3.5. Índices aterogénicos.

En un intento de mejorar la predicción de la enfermedad cardiovascular, se han definido varios índices o cocientes lipoproteicos. Estos índices pueden proporcionar una valiosa información sobre las interacciones clínicas y metabólicas de las distintas fracciones lipídicas. Además, dichos cocientes, reflejo de los principales componentes del metabolismo lipídico, resultan una herramienta sencilla, asequible, muy útil y relativamente independiente del efecto de las estatinas, para detectar a los individuos con mayor riesgo de presentar una enfermedad coronaria^{35,36}. En este epígrafe vamos a comentar brevemente los principales índices aterogénicos.

I.1.3.6. Cociente colesterol total/HDL-C y cociente LDL-C/HDL-C

El cociente entre el colesterol total y el HDL-C, denominado “índice aterogénico o índice de Castelli”, y el cociente LDL-C/HDL-C, constituyen indicadores de riesgo con un valor predictivo mayor que el de sus parámetros aislados. En este sentido, el aumento de la concentración de colesterol total, y específicamente de LDL-C, es un marcador de las lipoproteínas aterogénicas, mientras que una disminución de la concentración de HDL-C se correlaciona con numerosos factores de riesgo, entre los que cabe destacar los componentes del síndrome metabólico y, probablemente, conlleva un riesgo independiente³⁷. Cuando se compara el colesterol total, el HDL-C y el índice colesterol total/HDL-C en una población aparentemente sana y en otra de supervivientes de un infarto de miocardio, se comprueba que el índice de Castelli, es el que presenta la menor superposición de poblaciones³⁸. De ello se deduce una buena capacidad predictiva de la ECV de este índice³⁹.

La relación LDL-C/HDL-C tiene aparentemente la misma utilidad que el cociente colesterol total/HDL-C. La similitud entre ambos se explica porque aproximadamente dos tercios del colesterol plasmático se encuentra en las partículas de LDL-C y, por tanto, existe una relación muy estrecha entre el colesterol total y el LDL-C. Al igual que el índice de Castelli, el LDL-C/HDL-C puede aumentar su poder predictivo si se tiene en cuenta la trigliceridemia⁴⁰. Es decir, aunque un incremento de estos índices predice un riesgo cardiovascular mayor en un margen amplio de valores de colesterol o triglicéridos, este riesgo es significativamente superior en los casos donde coexista una hipertrigliceridemia, como evidenció en el Helsinki Heart Study⁴¹. Sin embargo, es evidente que cuando no se dispone de una medida fiable de LDL-C, como sucede cuando los niveles de triglicéridos superan los 300 mg/dl, es preferible utilizar el cociente colesterol total/HDL-C. Además, en los individuos con

concentraciones elevadas de triglicéridos hay un incremento en los niveles de VLDL-C, por lo que el cociente LDL-C/HDL-C puede infraestimar la magnitud de la alteración lipoproteica. Los pacientes con un cociente colesterol total/HDL-C o LDL-C/HDL-C alto tienen un riesgo cardiovascular mayor, debido a la existencia de un desequilibrio entre el colesterol vehiculado por las lipoproteínas aterogénicas y las lipoproteínas protectoras⁴².

Algunos estudios han analizado el valor de los cocientes inversos, es decir, HDL-C/colesterol total y HDL-C/LDL-C, siendo su valor predictivo idéntico, pero con signo opuesto⁴⁰.

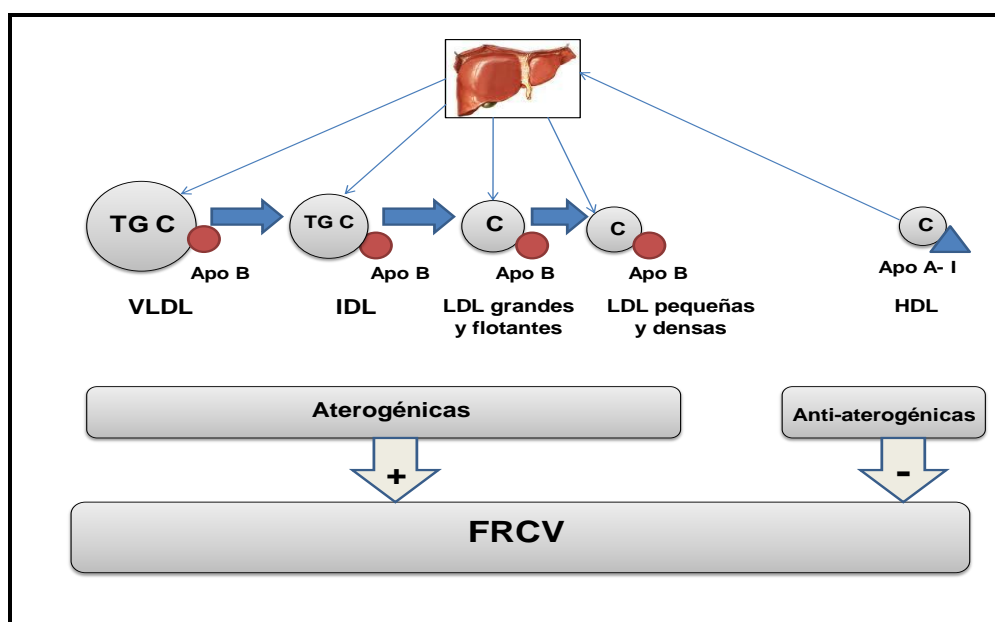
Sin embargo, en las últimas recomendaciones proporcionadas en la guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias, no se establece ningún consenso acerca de los objetivos terapéuticos relacionados con los índices mencionados en éste apartado⁴.

- ***Cociente apolipoproteína B/apolipoproteína A-I***

La Apo B constituye la mayor parte del contenido proteico de las partículas LDL, y está presente también en las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y VLDL. Por otro lado, la Apo A-I es la principal lipoproteína de las partículas HDL. Por tanto, ambas apolipoproteínas aportan por separado gran información en la identificación de aquellos sujetos con alto riesgo cardiovascular. Además, se considera que la Apo A-I es un parámetro más fiable que el colesterol para la medida de las HDL-C, al estar sujeta a un menor grado de variación. En consecuencia, el cociente Apo B/Apo A-I tiene gran valor para la detección del riesgo aterogénico, y además, disponemos actualmente de suficientes evidencias que demuestran que es superior a la relación colesterol total/HDL-C en la estimación del riesgo

cardiovascular^{43,44,45}. Walldius et al⁴³, han objetivado que el hecho de incluir los valores lipídicos, las lipoproteínas o algún índice aterogénico adicional en los modelos de riesgo de ECV, no contribuye a mejorar el potente valor predictivo del índice Apo B/Apo A-I. Esta relación refleja el equilibrio entre dos procesos diametralmente opuestos (Figura 7): el transporte del colesterol a los tejidos periféricos con la consiguiente internalización del colesterol en la pared arterial, y el transporte reverso de éste hacia el hígado⁴⁰.

Figura 7. Lipoproteínas aterogénicas y lipoproteínas antiaterogénicas⁴⁰.



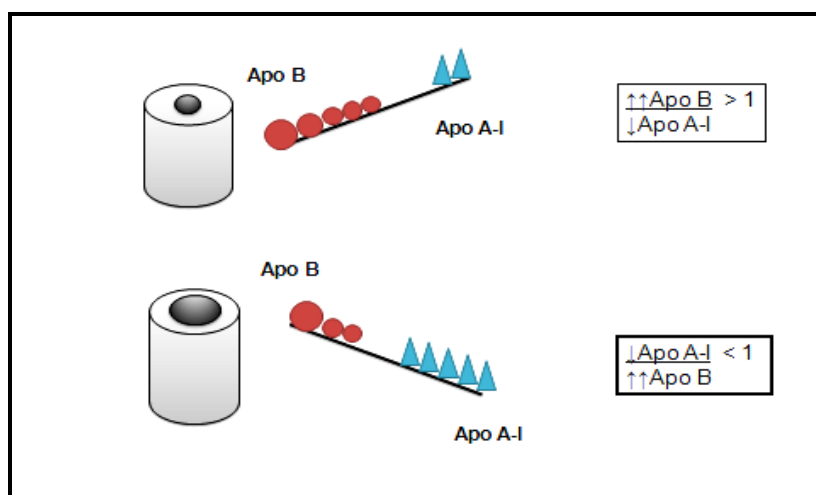
C: colesterol; TG: triglicéridos; +: riesgo aumentado; -: riesgo disminuido.

En la Figura 8, se puede observar que cuanto mayor es el cociente Apo B/Apo A-I, mayor cantidad de colesterol de las lipoproteínas aterogénicas circulará por el compartimento plasmático y será susceptible de inducir disfunción endotelial y de desencadenar o acelerar el proceso arteriosclerótico. Por el contrario, cuanto menor es el cociente Apo B/Apo A-I, menor será la agresión vascular del colesterol

plasmático, y mayor y más eficaz será el transporte reverso de colesterol, y en definitiva menor será el riesgo de ECV⁴⁰.

Según las últimas recomendaciones, dicho cociente resulta útil para el cálculo de la estimación de riesgo cardiovascular, sin embargo, tampoco podemos plantear objetivos para llevar a cabo las intervenciones para obtener una reducción del riesgo de padecer una ECV⁴.

Figura 8. Impacto del cociente Apo B/Apo A-I en el equilibrio aterogénico³³.



- **Transformación logarítmica del cociente entre la concentración molar de triglicéridos y de HDL-C**

La relación entre los triglicéridos y el HDL-C, también denominada índice aterogénico del plasma, muestra el equilibrio entre las fuerzas lipoproteicas aterogénicas y las protectoras. Este índice presenta una correlación positiva con la tasa de esterificación de las partículas HDL y una correlación inversa con el tamaño de las partículas LDL⁴⁶. En definitiva, el uso simultáneo de los triglicéridos y del HDL-C en este cociente refleja las interacciones del metabolismo lipoproteico en su globalidad, y puede ser útil en la predicción de la aterogenicidad del plasma⁴⁰. Se ha

propuesto un valor del índice aterogénico del plasma $-\log [\text{triglicéridos}/\text{HDL-C}]$ por encima de 0,5 como punto de corte indicativo de mayor riesgo aterogénico⁴⁷.

- **Cociente LDL-C/Apo B**

Aunque la Apo B no es una apolipoproteína exclusiva de las LDL, ya que está presente en otras lipoproteínas, como las IDL y las VLDL, el cociente LDL-C/Apo B proporcionaría una información aproximada del tamaño de las partículas de LDL-C. En este sentido, se ha señalado que una relación menor de 1,3 indicaría la presencia de un mayor número de partículas de LDL-C con un contenido menor en colesterol, compatibles con partículas LDL pequeñas y densas con un alto potencial aterógeno⁴⁰.

Sin embargo, un estudio que comparó la determinación del tamaño de las partículas de LDL-C por gradiente en gel de poliacrilamida con el índice LDL-C/Apo B en individuos sanos y con hiperlipemia, no halló una buena correlación entre ambos, por lo que no se recomienda el uso del índice para la estimación del tamaño de las partículas de LDL-C⁴⁷.

- **Cociente colesterol no-HDL/HDL-C**

El colesterol no-HDL, es decir el colesterol total menos el HDL-C, es una medida del colesterol de las partículas LDL, de las VLDL y de los remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Por este motivo, se ha recomendado el colesterol no-HDL como objetivo terapéutico secundario en los individuos con triglicéridos elevados, y se ha indicado además que, en la práctica clínica, podría ser un marcador subrogado de la concentración sérica de Apo B⁴⁰. No obstante, el colesterol no-HDL no siempre muestra una potente asociación con la Apo B, especialmente en presencia de niveles elevados de triglicéridos⁴⁸. En este sentido, el índice colesterol no-HDL/HDL-C es una combinación lineal del colesterol total/HDL-C. Aunque son

escasos los estudios en los que se ha evaluado en la predicción de la ECV es de presumir que este cociente lipoproteico ofrezca resultados similares a los proporcionados por el índice de Castelli y el cociente LDL-C/HDL-C⁴⁹.

- ***Importancia de los cocientes lipoproteicos sobre los factores de riesgo vascular tradicionales***

La edad, el sexo, el tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el aumento de LDL-C y el descenso de HDL-C, han sido ampliamente establecidos como factores independientes de riesgo cardiovascular. Se han estudiado muchas otras variables predictoras, como la concentración plasmática de triglicéridos, de Apo B, de lipoproteína (a), de homocisteína, y de PCR ultrasensible.

Las recomendaciones para el control de la dislipemia de las principales sociedades científicas, plasmadas en forma de guías clínicas, se basan en los valores de LDL-C. Sin embargo, los índices aterogénicos no suelen incluirse de forma habitual en las guías clínicas⁵⁰. Como acabamos de exponer, los cocientes que incluyen a HDL-C y las razones lipoproteicas tienen un gran interés como importantes predictores del riesgo cardiovascular con base en múltiples estudios epidemiológicos que han demostrado que tienen una buena correlación con la ECV y, por ello, son fiables predictores de la enfermedad arterioesclerótica^{39,40}. Así, Shai et al.⁵¹, analizó durante 8 años a 32.826 mujeres menopáusicas y tras ajustar por múltiples factores de confusión, observó que el índice colesterol total/HDL-C era un buen predictor del riesgo cardiovascular. En otro estudio retrospectivo, realizado en la Cohorte de Framingham⁵², en 1.439 varones y 2.812 mujeres con ECV, se observó que el riesgo aterogénico presentaba una relación directa con el índice de Castelli, independientemente del valor aislado de colesterol total o LDL-C, siendo un

parámetro útil para decidir el inicio de un tratamiento farmacológico⁴⁰. En otro trabajo, se observó una asociación positiva entre el cociente colesterol total/HDL-C y la enfermedad arterial periférica, resultando ser aquel un predictor de su desarrollo⁵³.

Según Millan et al.⁴², sería recomendable incluir los índices aterogénicos con mayor poder predictor en las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las dislipemias. En la tabla 2, podemos observar las categorías de riesgo y puntos de corte diana recomendados para los principales índices aterogénicos.

Tabla 2. Categorías de riesgo y puntos de corte diana para los cocientes colesterol total/HDL-C, LDL-C/HDL-C y cociente ApoB/Apo A-I, estratificados por sexo⁴².

Cociente	Prevención primaria				Prevención secundaria			
	Cifras de riesgo		Objetivo		Cifras de riesgo		Objetivo	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
CT/HDL-C	>5,0	>4,5	<4,5	<4,0	>4,0	>3,5	<3,5	<3,0
LDL-C/HDL-C	>3,5	>3,0	<3,0	<2,5	>3,0	>2,5	<2,5	<2,0
Apo B/Apo A-I	>1,0	>0,9	<0,9	<0,8	>0,8	>0,7	<0,7	<0,6

La última edición de la guía de ESC/EAS, de momento, no se establecen objetivos terapéuticos para la prevención de eventos cardiovasculares respecto a los índices aterogénicos mencionados⁴.

I.1.4. Clasificación de las dislipemias.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 1970 una clasificación de las dislipemias, denominada fenotípica, que en función de la lipoproteína y el lípido que estuviese elevado, establecía seis categorías. Sin embargo, la ausencia de diferenciación entre alteraciones primarias y secundarias, y entre las distintas enfermedades y fenotipos ha hecho que, en la actualidad, su utilidad y empleo sea muy limitado³.

Desde el punto de vista etiológico, las hiperlipemias pueden ser primarias (sin causa evidente o genética) y secundarias. Las dos comparten alteraciones bioquímicas similares, por lo que su distinción se basa en la búsqueda de signos y síntomas propios de la enfermedad subyacente y la existencia de agregación familiar (tabla 3)³. Las dislipemias primarias tienen un riesgo aterogénico intrínseco que exige la necesidad de valorar iniciar un tratamiento hipolipemiante, independientemente de la coexistencia de otros FRCV. Por su parte, las dislipemias secundarias a otras enfermedades suponen entre un 20-40% del total.

Tabla 3. Clasificación de las dislipemias³.

Enfermedad	Causas primarias	Causas secundarias
Hipercolesterolemia	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia poligénica • Hipercolesterolemia familiar monogénica • Hiperlipemia familiar combinada • Hiperalfalipoproteinemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Enf. endocrinológicas: hipotiroidismo, síndrome de Cushing • Fármacos: corticoides, ciclosporina, azatioprina, progestágenos, tiazidas, diuréticos de asa, anabolizantes, retinoides, inhibidores de proteasa, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína • Enf. renales: síndrome nefrótico • Enf. hepatobiliares: hepatocarcinoma, hepatopatía obstructiva / colestasis • Otras causas: embarazo / lactancia, anorexia nerviosa, porfiria aguda intermitente
Hiperlipemia mixta	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipemia familiar combinada • Disbetalipoproteinemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Enf. endocrinológicas: hipotiroidismo, obesidad, diabetes • Fármacos: corticoides • Enf. renales: síndrome nefrótico, trasplante • Otras causas: gammapatías monoclonales
Hipertrigliceridemia	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipemia familiar combinada • Hipertrigliceridemia familiar • Hiperquilomicronemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Enf. endocrinológicas: diabetes mellitus, Hiperuricemia y gota, obesidad, síndrome ovario poliquístico • Fármacos: alcoholismo, anticonceptivos hormonales orales, estrógenos, tamoxifeno, diuréticos tiazídicos y de asa, bloqueantes, retinoides, inhibidores de proteasas • Enf. renales: insuficiencia renal crónica • Enf. hepatobiliares: insuficiencia hepática • Otras: embarazo / lactancia, gammapatía monoclonal, lupus, SIDA, estrés, sepsis, quemaduras

I.1.5. Tratamiento de las dislipemias.

Los principales fármacos hipolipemiantes se resumen en la tabla 4. En ella se reseñan de forma breve su forma de administración, las indicaciones, las contraindicaciones, las interacciones y los efectos secundarios más frecuentes^{54,55,56}.

En la tabla no se recoge el ácido nicotínico, puesto que la formulación con laropirant, un inhibidor de la prostaglandina D cuya función era la de minimizar el flushing asociado a la niacina, se ha retirado recientemente del mercado.

Tampoco se recogen las formulaciones combinadas comercializadas de simvastatina y ezetimibe en un único comprimido, ya que el mecanismo de acción y los efectos adversos pueden considerarse como la suma de sus componentes por separado.

Tabla 4. Breve resumen de uso clínico de los distintos fármacos hipolipemiantes^{54,55,56}

	Estatinas	Fibratos	Resinas	(-) absorción de colesterol	Ácidos grasos ω3
Fármacos (dosis diaria)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lovastatina</u> (10, 20, 40 mg) • <u>Simvastatina</u> (10, 20, 40, 80 mg) • <u>Pravastatina</u> (5, 10, 20, 40 mg) • <u>Fluvastatina</u> (10, 80 mg) • <u>Atorvastatina</u> (5, 10, 20, 40, 80 mg) • <u>Rosuvastatina</u> (5, 10, 20, 40 mg) • <u>Pitavastatina</u> (1, 2, 4 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gemfibrozilo</u> Dosis inicial: 900-1200 mg/día (máx 1500/día) Dosis habitual: 600/12h o 900/24h • <u>Fenofibrato</u> Dosis inicial: 200-300 mg/día (máx 300/día) Dosis habitual: 100/8h o 200-250/24h (250 mg disponible en forma retard) • <u>Bezafibrato</u> Dosis inicial: 200-600 mg/día (máx 600/día) Dosis habitual: 200/8h o 400/24h (forma retard) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Colestiramina</u> Dosis habitual: 3 - 4 g (1sobre) / 12 horas Dosis máxima: 32g /día (en 2-4 tomas) • <u>Colestipol</u> (5-10 g) Dosis habitual: 5 g (1 sobre) / 12 horas, puede aumentarse cada 1-2 meses según tolerancia Dosis máxima: 30g/día (en 2-3 tomas) • <u>Colesevelam</u> (625 mg): 4-6 compr./día 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ezetimiba</u> (10 mg/día) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Triglicéridos omega-3</u> • HTG: dosis inicial 2g/día en 1-2 tomas. Si no respuesta, máx 4g/día • Prev 2ª IAM: 1g/día
Forma de administración	Una toma, nocturna (mayor síntesis endógena de CT por la noche), salvo rosuvastatina (cualquier hora)	Con alimentos / salvo gemfibrozilo (en ayunas 30' antes comidas)	Tomar 30' antes comidas (evitar interacción con absorción alimentos) Diluir en zumo o leche (mal sabor)	Cualquier hora del día, con o sin alimentos	Con alimentos ↓ intolerancia digestiva
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia • HLP mixta (predominio HC) • Hipercolesterolemia familiar homocigótica (rosuvastatina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrigliceridemia • HLP mixta (predominio HTG) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia (alternativa o asociado a estatinas) • HLP mixta (asociado a fibratos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercolesterolemia (alternativa o asociado a estatinas) 	<ul style="list-style-type: none"> • HTG endógena • IAM reciente (+estatinas)
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad • Embarazo/Lactancia, niños (rosuvastatina) • Insuf. hepática grave o elevación persistente de las transaminasas • Miopatía • Insuficiencia renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad • Embarazo / Lactancia • Insuf. renal / hepática grave • Litiasis biliar / CBP / Sd nefrótico 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrigliceridemia (>500) • Estreñimiento severo • Obstrucción biliar completa (por falta de eficacia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad • Embarazo (C)/ Lactancia • Menores 10 años • Insuf. hepática grave 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad • HTG exógena • Embarazo (C)/Lactancia • Niños / >70años • Disfunción hepática
Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes orales (salvo con pravastatina), Antagonistas de vit. K. • Diltiazem, verapamilo, eritromicina, claritromicina, azólicos y ciclosporina: • Inhibidores isoenzima CYP3A4, a través de la cual se metab las estatinas (salvo pravastatina) • Fibratos, ac.nicotínico, inh. de proteasa (rosuvastatina) • Alcohol (riesgo miopatía y hepatopatía) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes orales (aumentan su efecto; se recomienda ↓ dosis) • ACO y control frecuente de INR • Sulfonilureas (monitorizar glucemia) • Estatinas (riesgo miopatía) en caso de necesitar su asociación usar Fenofibrato • Alcohol (riesgo miopatía y hepatopatía) 	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples: digital, tiazidas, β-bloqueantes, salicilatos, anticoagulantes, hierro, ácido fólico, tiroxina, tetraciclinas, fenobarbital • Separar al menos 2 horas del resto de tratamientos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiácidos (↓ concentración ezet) • Ciclosporina (↑ concentración ezet) • Resinas • Fibratos 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes orales A dosis altas (4g/día) produce ↑ moderado tiempo hemorragia, conviene monitorizar y ajustar dosis ACO • Propanolol (puede ↑ su efecto hipotensor)
Efectos 2^{os} más frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia digestiva (leve, transitoria) • Miopatía • Hepatopatía • Cefalea, insomnio, mareo 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal, dispepsia, diarrea • Litiasis biliar. • Mialgias • Hepatopatía • Dermopatías 	<ul style="list-style-type: none"> • Estreñimiento • Intolerancia digestiva, esteatorrea • ↑ transaminasas transitorio • Hipovitaminosis (A,D,E,K,folatos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea, fatiga • Dolor abdominal, diarrea • ↑ transaminasas y miopatía (ambas más riesgo si uso con estatina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas, dispepsia (lo + frec, sobre todo a ↑ dosis) • ↑ transaminasas • ↑ tiempo hemorragia
Comentarios	Buena tolerancia Gran experiencia de uso Eficacia demostrada en prevención 1ª y 2ª coronaria Precisan control analítico de hepatopatía y clínico de miopatía	Gemfibrozilo: el q + ↓ TG Fenofibrato: el q + ↓ LDL Bezafibrato: el q + ↑ HDL Eficacia en prevención coronaria menos consistente Control analítico de hepatopatía	No efecto sistémico Pierden eficacia a largo plazo Eficacia demostrada en prevención 1ª coronaria Embarazo	Buena tolerancia Escasa experiencia de uso No ha demostrado eficacia en prevención cardiovascular	A dosis altas, mal tolerado Eficacia en prevención 2ª coronaria (asociado a estatinas)

I.2. OSTEOPOROSIS

I.2.1. Definición de la osteoporosis.

La osteoporosis se ha definido (consenso NIH, 1993) como una “enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y del riesgo de fracturas”⁵⁷⁻⁵⁸. Por tanto, los elementos esenciales son la baja masa ósea y la alteración de la microarquitectura, y distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades esqueléticas. Con posterioridad a esta definición, se ha introducido un nuevo concepto, el de la calidad ósea, que engloba los aspectos relacionados con la estructura y las características del tejido óseo (“propiedades intrínsecas del material óseo”)⁵⁹. Se puede valorar, por tanto, desde un punto de vista cuantitativo, mediante medidas no invasivas de la densidad mineral ósea (DMO), como la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA). Sin embargo, no se dispone actualmente de un método preciso que mida la calidad ósea, y los existentes, como la microtomografía computarizada (micro-pQCT), los estudios de micro y nanoindentación ósea o la biopsia virtual se emplean solamente en investigación⁶⁰.

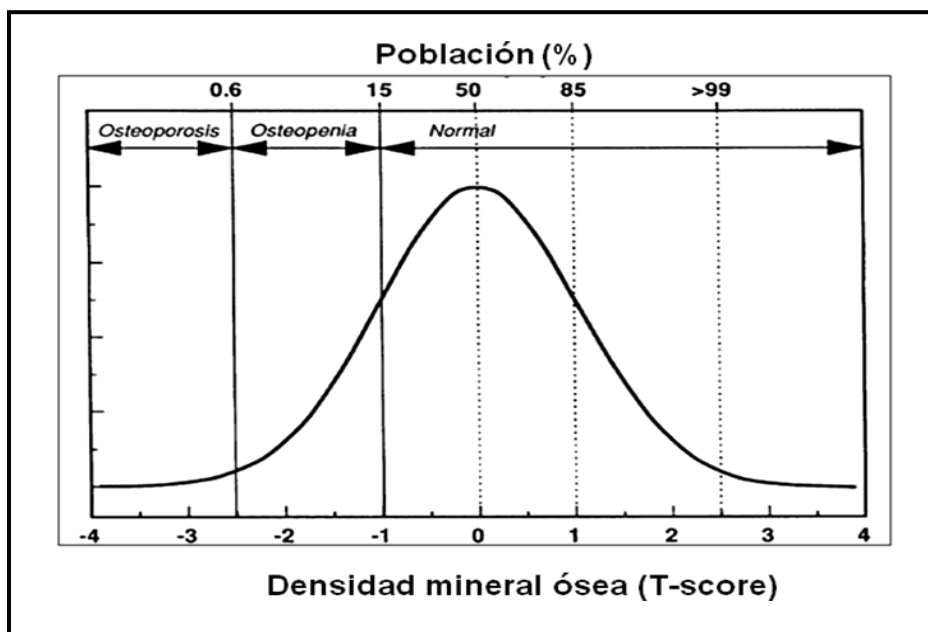
La DMO explica entre el 75% y el 85% de la variación de la resistencia final del tejido óseo y se correlaciona estrechamente con la capacidad de carga del esqueleto determinada de forma experimental⁵³. Así, en la práctica diaria, la enfermedad suele definirse por determinados valores de DMO y también por la presencia de fracturas por fragilidad, que constituyen su principal complicación clínica. Para cualquier valor de masa ósea, el riesgo de fractura aumenta con la edad, en especial en el anciano, por razones no del todo conocidas, aunque entre ellas se encuentran una mayor

predisposición a las caídas y una pérdida de habilidad para disminuir la fuerza de los impactos^{61,62}.

En 1994 un grupo de expertos de la OMS propuso unos criterios diagnósticos basados en la en la determinación de la DMO. Las mujeres posmenopáusicas de raza blanca con valores de densidad ósea inferiores a la media juvenil en 2,5 o más desviaciones estándar (DE) ($T \leq -2,5$ DE) se diagnostican de *osteoporosis*, reservando el término de *osteoporosis establecida* o grave para aquellas situaciones en que también haya fracturas por fragilidad. Cuando la densidad ósea se encuentra entre -1 y -2,5 DE se habla de osteopenia o baja masa ósea⁶³.

En la figura 9, se representa un ejemplo de la distribución de la DMO en mujeres sanas de 30 a 40 años de edad⁶⁴. Es importante considerar que los criterios de la OMS suelen utilizarse preferentemente para conocer la epidemiología de la osteoporosis⁶¹.

Figura 9. Ejemplo de distribución de DMO en mujeres sanas de 30 a 40 años⁶⁴.

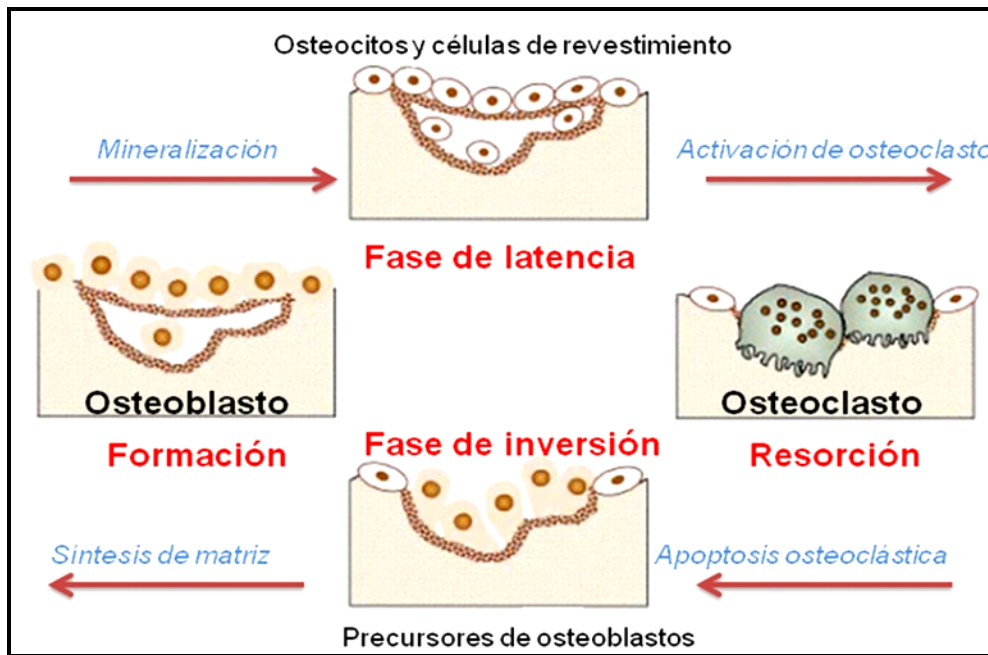


I.2.2. Remodelación ósea.

Durante el periodo de crecimiento, el esqueleto experimenta una serie de cambios que conducen a un aumento progresivo del grosor y longitud de los huesos (“modelación ósea”)⁶⁵. Además, una vez acabado el desarrollo, el esqueleto no permanece inerte, sino que se sigue renovando, aunque sin cambiar apreciablemente su forma ni tamaño. A este proceso continuo de renovación se le conoce con el nombre de remodelación ósea, y se lleva a cabo mediante la destrucción por los osteoclastos de pequeñas unidades microscópicas de tejido, dispersas por el esqueleto, que son posteriormente sustituidas por tejido nuevo formado por los osteoblastos. Las referidas unidades se conocen con el nombre de unidades de remodelación ósea (BRU, *bone remodeling units*), y están integradas por osteoclastos, osteoblastos, junto con las células derivadas de éstos (osteocitos) y otras células accesorias de significado incierto. El proceso se inicia cuando, por mecanismos mal conocidos, los precursores de los osteoclastos son atraídos a un lugar determinado del hueso (fase de activación), se transforman en osteoclastos maduros, y comienzan a resorber hueso (fase de resorción). En el esqueleto cortical, los osteoclastos se desplazan longitudinalmente a lo largo del hueso labrando una cavidad que tiene forma de túnel (cono de apertura), mientras que en el hueso trabecular la zona resorbida no es tuneliforme sino que tiene un aspecto de surco sinuoso que al corte ofrece una imagen lacunar (laguna de Howship). Tras un periodo de aparente inactividad (fase de inversión), van llegando a esta zona los precursores osteoblásticos que proliferan y se diferencian a osteoblastos. Inicialmente los osteoblastos sintetizan los componentes orgánicos de la matriz ósea (osteoide) que se mineraliza unos 15 días después (fase de formación). En el seno de este tejido óseo renovado van quedando enterrados los osteoblastos, que se transforman así en

osteocitos. Las fases de resorción y de inversión duran unas dos semanas cada una, mientras que la fase de formación es más lenta y dura unos tres meses. Al finalizar el proceso de remodelación, los osteoblastos que se encuentran en las superficies óseas se transforman en células de revestimiento, que tapizan dichas superficies y las separan del medio interno (fase de reposo)⁶⁶.

Figura 10. El ciclo de la remodelación ósea^{65,66}.



Este proceso de remodelación está sometido a regulación por una serie de factores que estimulan o inhiben al osteoclasto o el osteoblasto, los cuales solo se conocen de modo parcial, y se pueden englobarse en dos apartados: factores locales y factores sistémicos⁶⁶.

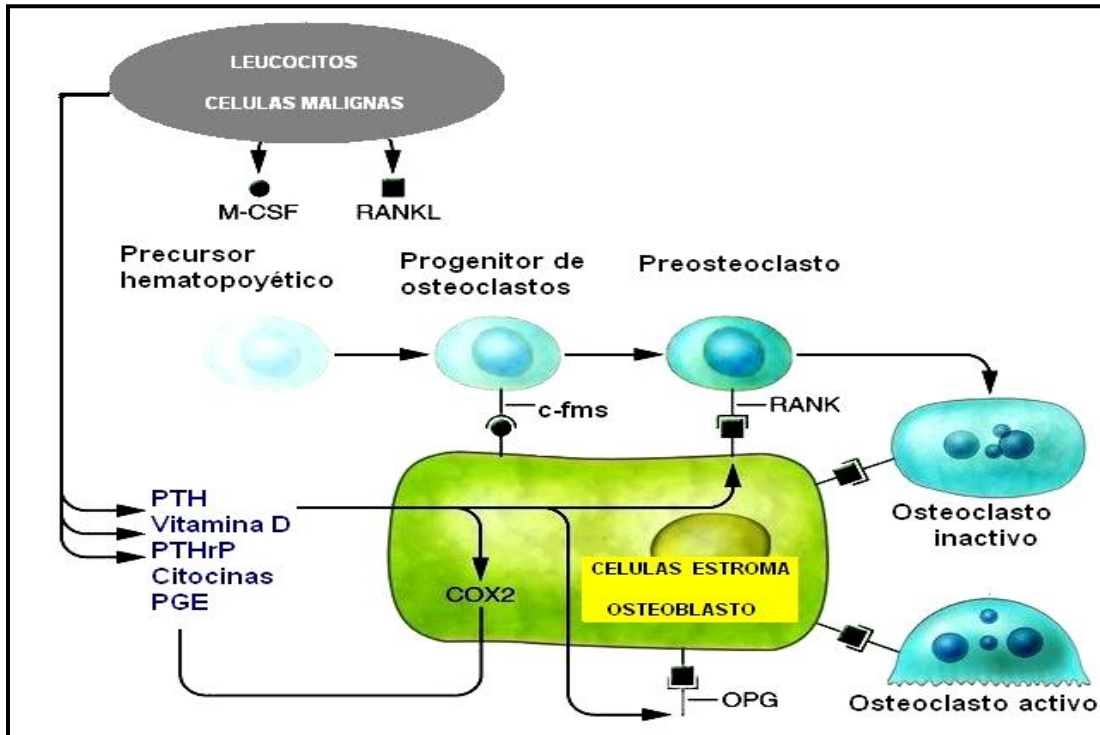
1.- *Factores locales*: son sintetizados por diferentes tipos celulares presentes en el microambiente óseo como linfocitos, macrófagos, células endoteliales, e incluso las propias células mesenquimales (de las que derivan los osteoblastos y osteocitos). Estos factores con frecuencia se codeterminan. Por otra parte, pueden ser capaces

de actuar tanto sobre el osteoclasto como sobre el osteoblasto, en general en sentido opuesto (si inhiben uno, estimulan el otro), y por lo tanto un mismo resultado final (bien aumentando o bien disminuyendo la masa ósea). Suelen ser citocinas y factores de crecimiento. Unos determinan disminución de la masa ósea, como es el caso de las citocinas inflamatorias (IL-1, TNF, IL-6), que promueven la destrucción ósea, y otros su aumento, como la IL-4, los IGFs, los BMP, el TGF β , la PTHrP, etc.

La mayoría de estos factores actúan modulando la acción del denominado sistema RANK/RANKL/OPG. Es sabido que en la formación de los osteoclastos intervienen células inmaduras de estirpe osteoblástica, las cuales poseen en su membrana una proteína (RANKL, o ligando del RANK) capaz de unirse a un receptor de la familia del TNF (RANK, receptor activador del factor nuclear kappa-B –NF κ B-) presente en los preosteoclastos y osteoclastos. Dicha unión determina la puesta en marcha en estas células de fenómenos de diferenciación y de activación, así como de inhibición de la apoptosis. Por otra parte, las mismas células inmaduras de estirpe osteoblástica que expresan en su superficie el RANKL, producen y segregan una proteína denominada osteoprotegerina (OPG), con afinidad por éste. La unión de la OPG al RANKL impide el acceso del mismo al RANK, y por tanto la activación y diferenciación osteoclástica. También se ha comprobado que los genes que codifican la OPG y el RANKL tienen en común el poseer lugares de unión para un factor de transcripción denominado Runx2 que desempeña un papel esencial en la diferenciación y activación de los osteoblastos, lo que podría explicar el acoplamiento entre las células que intervienen en la resorción y la formación del tejido óseo^{66,67}.

En la figura 11, se representa el esquema del funcionamiento del sistema RANK-RANKL-OPG.

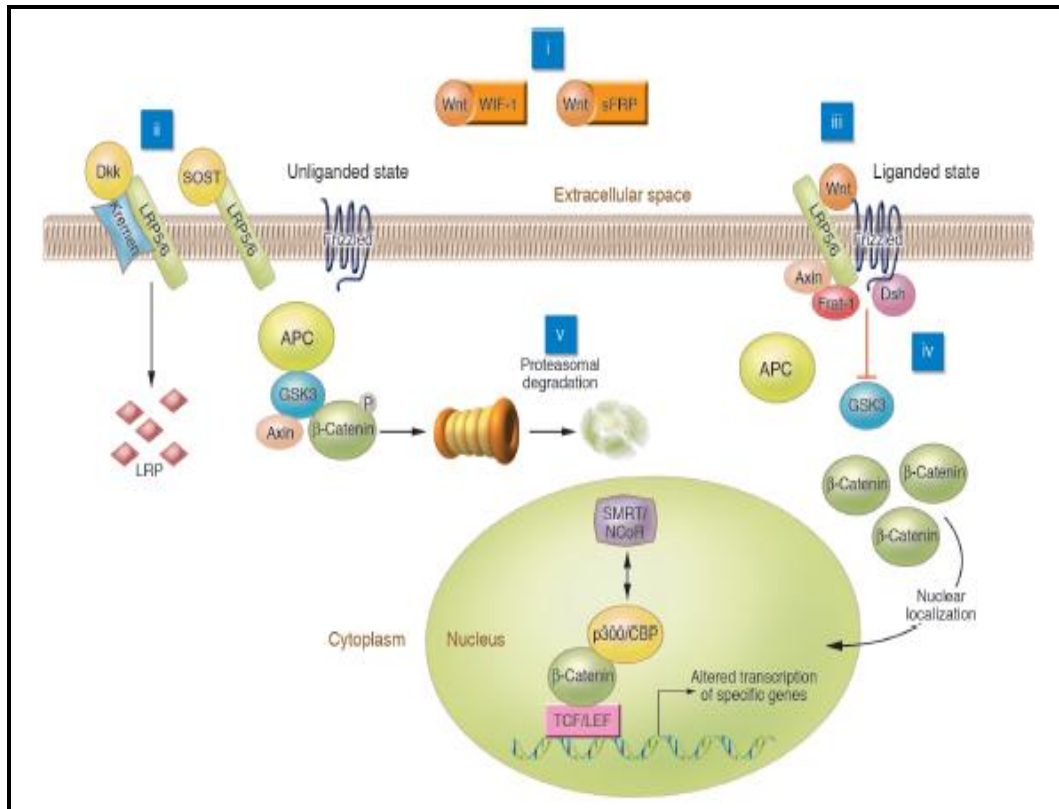
Figura 11. Sistema RANK-RANKL-OPG y su papel regulador en la interacción osteoblasto-osteoclasto⁶⁸.



La principal vía de señalización, aunque no la única, implicada en los aspectos osteoformadores del osteoblasto, se considera que es el sistema Wnt- β -catenina. Las proteínas Wnt disponen de un receptor de superficie en el osteoblasto, llamado Frizzled, para el que existe un correceptor, receptor de la lipoproteína 5 (LRP5). Cuando dichas proteínas se unen al complejo Frizzled-LRP5, disminuye la actividad fosforilativa de la GSK3 (enzima que actúa fosforilando a la β -catenina) lo que reduce la degradación proteasómica de la β -catenina. La β -catenina hipofosforilada se acumula en el citoplasma y se transloca al núcleo, donde regula la expresión genética a través de la activación de diversos factores de transcripción que estimulan los genes implicados en la formación ósea. Otras sustancias que estimulan la formación de hueso por el osteoblasto son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs). Existen

también otras proteínas como la esclerostina, sintetizada por los osteocitos, que pueden bloquear la señalización mediada por el Wnt y la BMPs⁶⁹. En la figura 12 se representa un esquema de la vía Wnt.

Figura 12. Vía Wnt⁷⁰.



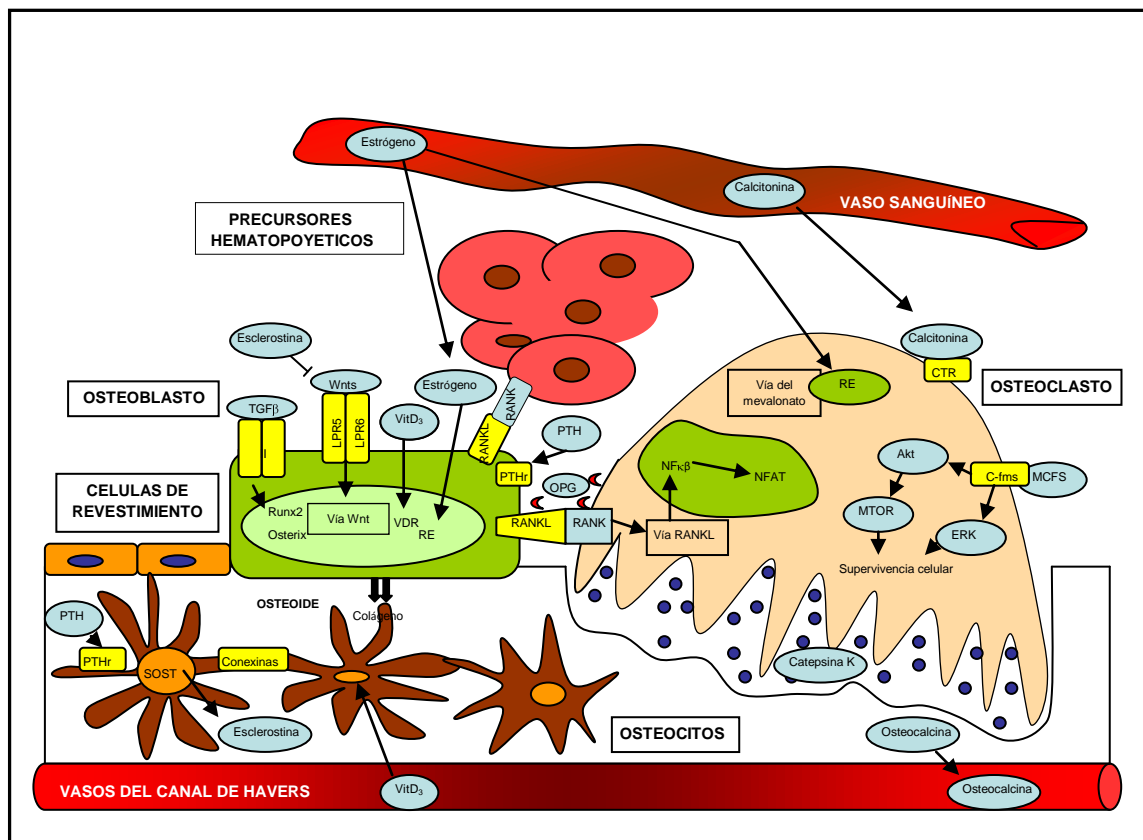
La vía Wnt-βcatenina establece un nexo entre las funciones osteoformadora y antiosteoclastogénica de los osteoblastos, ya que la βcatenina está implicada en la regulación del equilibrio RANKL/OPG, desviándolo a favor de la segunda⁷¹. Cabe decir que la activación de la vía en fases tempranas de la vida de las células de estirpe osteoblástica induce formación, mientras que en las fases tardías reduce la osteoclastogénesis. Se ha sugerido que el ligando del LRP5 decide cual de las dos funciones debe predominar⁶⁶.

Junto a las señales estimuladoras de la formación ósea deben mencionarse

las inhibitoras, de las que en primer lugar deben recordarse las que antagonizan la vía Wnt-βcatenina, como la SFRP-1 (*Secreted Frizzled-Related Protein 1*), el Dickkopf 1 (DKK1) o la esclerostina⁷⁰. También debe mencionarse como inhibidor la serotonina intestinal, para la que se ha descrito esta función recientemente, y cuya síntesis está regulada por ligandos que actúan sobre el LRP5 de las células enterocromafines^{66,72,73}.

En la figura 13 se representa un diagrama de las interacciones entre las células óseas.

Figura 13. Diagrama esquemático de las interacciones entre células óseas⁷⁴.



El remodelado óseo está controlado por diferentes vías hormonales que incluyen cuatro hormonas principales: la PTH, los estrógenos, la calcitonina y la vitamina D3. Los osteoblastos producen hueso mediante la síntesis y secreción de colágeno tipo I que contribuye a formar el osteoide. La diferenciación de estas células está regulada por muchos factores y vías, entre ellos, la vía Wnt. La formación de osteoclastos y su diferenciación depende de la señalización a través de las células precursoras

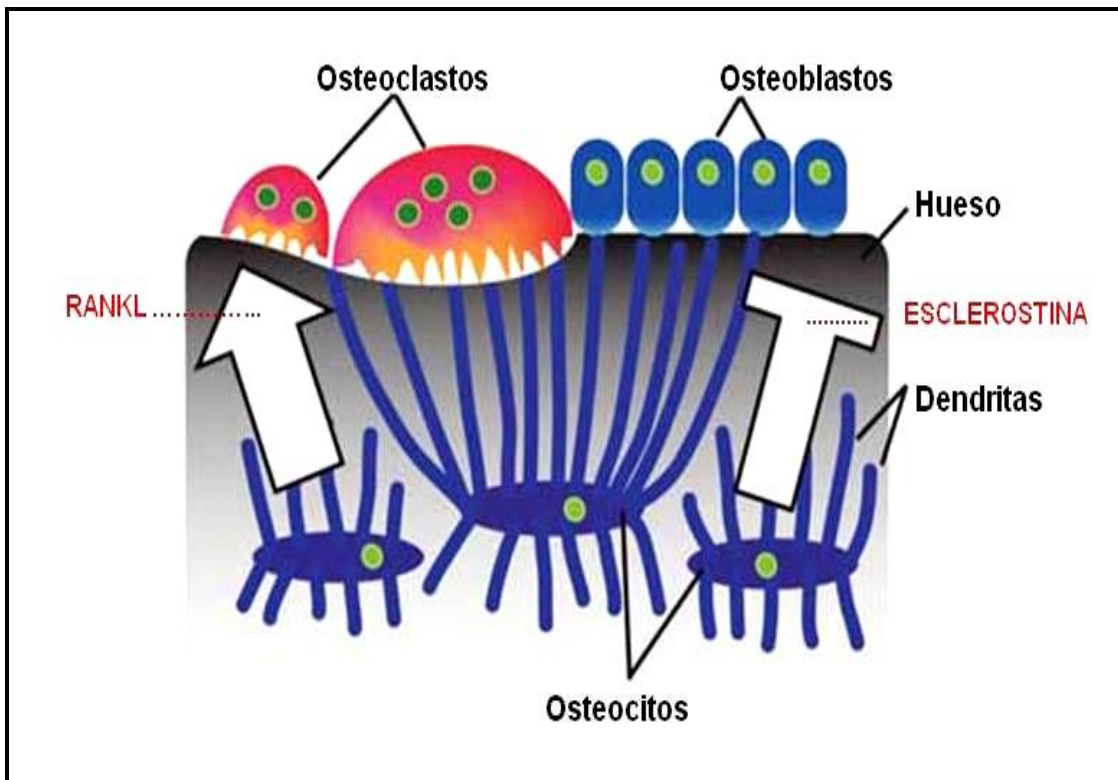
INTRODUCCIÓN

hematopoyéticas que regulan la expresión de RANK. La interacción RANK-RANKL, regulada por OPG, activa señales bidireccionales entre las células osteoblásticas y osteoclasticas, que conducen a la activación de varios factores, como NFkB y NFAT, permitiendo la diferenciación final de los osteoclastos. Por otro lado, las moléculas de la vía del mevalonato, inducen la polarización de los osteoclastos y el tráfico vesicular que permite la resorción ósea.

RANK: Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B. RANKL: Ligando de RANK. LRP-5: Proteína 5 relacionada con el receptor LDL. LRP-6: Proteína 6 relacionada con el receptor LDL. OPG: Osteoprotegerina. PTHi: Hormona paratiroidea intacta. VDR: Receptor de Vitamina D. RE: Receptor de Estrógenos. NFkB: Factor Nuclear Kappa-B. CTR: Receptor de Calcitonina. NFAT: Factor Nuclear de Células T Activadas.

Por otra parte, en este complejo esquema, el osteocito parece desempeñar un papel fundamental no sólo en el inicio sino también en la finalización de la actuación de la unidad de remodelación una vez que ésta ha formado la cantidad de hueso necesaria^{66,75}. Esta función la llevaría a cabo mediante la síntesis de esclerostina, una sustancia que alcanzaría en la superficie a los osteoblastos formadores de hueso, donde inhibiría el sistema Wnt- β catenina por unirse al correceptor LRP5 y bloquearlo (Fig. 14)^{76,77}.

Figura 14. Modulación de la remodelación ósea por los osteocitos⁷⁷.



2. Factores sistémicos:

Los factores generales que intervienen en la regulación de la remodelación ósea suelen clasificarse en humorales y mecánicos.

- *Hormonas:*

PTH:

La PTH endógena parece desarrollar fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción ósea. Este es, al menos, el efecto que se ha comprobado para la PTH cuando se administra de forma mantenida⁷⁸. Tal efecto se desarrolla a través de los osteoblastos y la producción por los mismos de RANKL. En cambio, su administración intermitente estimula la formación ósea⁶⁶. En esta acción parece intervenir la inhibición de la esclerostina, sustancia producida por los osteocitos⁷¹.

Estrógenos:

Los estrógenos desarrollan un efecto positivo sobre el hueso, a través de múltiples mecanismos^{66,79}. Por una parte, existen receptores para ellos tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos, en los segundos de los cuales desvían la relación RANKL/OPG a favor de esta última. Por otra parte, inhiben la producción de citoquinas osteorresortivas por los macrófagos y los linfocitos.

Glucocorticoides:

Los glucocorticoides, a concentraciones fisiológicas, desarrollan un efecto permisivo sobre la formación ósea. A concentraciones farmacológicas, sin embargo, deprimen la actividad de los osteoblastos y, al principio, aumentan la de los osteoclastos, lo que da lugar a una disminución de la masa ósea⁸⁰. Los

glucocorticoides disminuyen la osteoprotegerina⁶⁶.

Calcitonina:

La calcitonina es un potente agente antirresortivo, aunque tal vez juegue algún papel en la formación ósea, ya que ratones knockout para la calcitonina presentan un aumento de formación ósea⁸¹.

Serotonina:

Se ha descrito a la serotonina como un potente factor inhibidor de los osteoblastos⁸². Su síntesis tiene lugar en las células enterocromafines, desde donde es vertida a la sangre. En ella, el 95% pasa al interior de las plaquetas. El 5% restante tiene acceso a los osteoblastos, que poseen receptores para ella.

3. Factores mecánicos:

La carga mecánica ejerce sobre el hueso un efecto positivo, y su ausencia (ingravidéz, encamamiento), un efecto negativo, incrementando el recambio y favoreciendo la destrucción ósea. Los mecanismos a través de los cuales se desarrollan estos efectos no se conocen plenamente, pero parecen implicar a los osteocitos⁶⁶. Los osteocitos detectarían los cambios en la carga mecánica bien a través de modificaciones en el flujo del líquido que rodea sus prolongaciones en los canalículos donde están alojadas, bien a través del estímulo de estructuras que unen la superficie de las prolongaciones con la pared de dichos canalículos, en las cuales presumiblemente intervienen integrinas^{69,83}.

En cualquier caso, el estímulo detectado por las estructuras de membrana debe trascender al citoesqueleto y activar vías de señalización intracelular (MAPK).

En los osteoblastos de los huesos sometidos a sobrecarga mecánica se ha descrito un aumento de Runx 2 y osterix, así como de β catenina. Ello probablemente guarda relación con el hecho de que el estímulo mecánico reduce la producción por los osteocitos de esclerostina, antagonista del LRP5⁶⁶. El estímulo mecánico parece inhibir también otro antagonista de la vía Wnt, el Dkk1. Además del sistema esclerostina-Wnt- β catenina, en la respuesta del hueso a los estímulos mecánicos parecen implicadas otras sustancias, como el NO y las PGs. También está implicada la relación RANKL/OPG⁶⁷, tal vez en relación con las modificaciones en la β catenina. Finalmente, se ha detectado también un aumento de osteopontina, en cuya ausencia (ratones *ko*) está disminuida la remodelación ósea producida en respuesta a los cambios mecánicos, lo que se ha puesto en relación con un posible efecto quimiotáctico de la proteína para los osteoclastos⁶⁶.

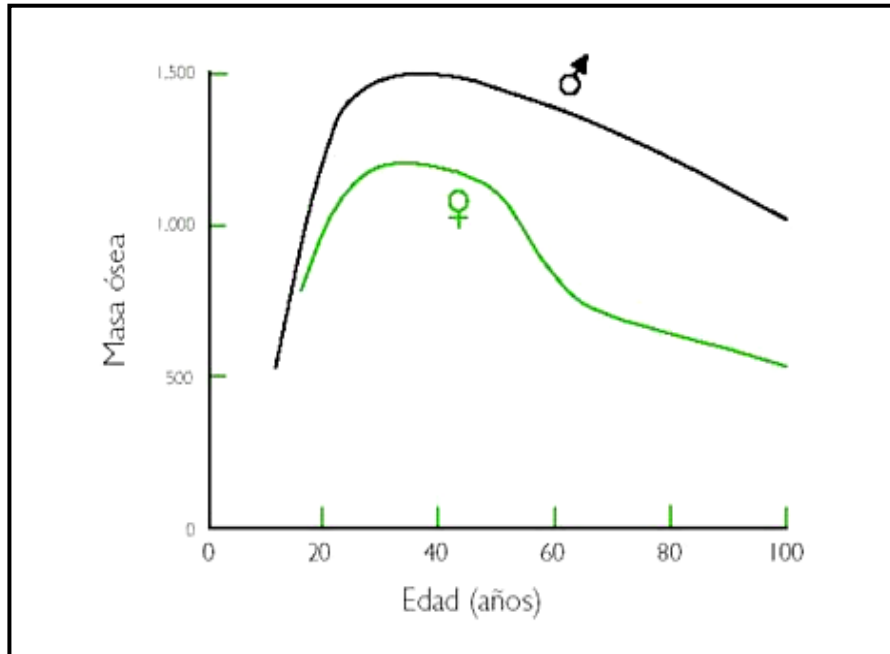
Debe tenerse en cuenta que la sobrecarga mecánica, aunque en principio es anabólica, cuando es excesiva puede conducir a un aumento del recambio con pérdida ósea. La razón es que puede determinar una acumulación de microcracks. La modelación ósea (formación subperióstica) sin embargo, no se ve afectada negativamente en esta situación^{61,66}.

I.2.2.1. Alteraciones de la remodelación ósea en la osteoporosis.

La osteoporosis es una disfunción de la unidad de remodelación ósea^{61,84}. Dicha disfunción se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de lo que conocemos como “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo”^{66,85}.

En la figura 15 se representa la evolución de la masa ósea con la edad en ambos sexos⁸⁵.

Figura 15. Evolución de la masa ósea con la edad⁸⁵.



- **Balance negativo:**

En el adulto joven la cantidad de hueso que forman los osteoblastos en cada unidad de remodelación ósea es igual a la que han destruido previamente los osteoclastos. Esta situación se conoce como “balance cero”. Sin embargo, alrededor de los 40 años, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos⁶¹. Esta situación se describe como el “balance negativo”. Dado que, el número de unidades habitualmente funcionantes en el esqueleto es superior a un millón, ello significa que a partir de dicha edad existen más de un millón de puntos en que se está perdiendo masa ósea. El resultado, lógicamente, es la disminución de la cantidad total de la misma⁶⁶. Dependiendo de la

masa ósea inicial, de la cuantía del balance negativo, y del tiempo durante el cual ha estado presente (en definitiva, de la edad de la persona), dicha pérdida puede dar lugar a los valores de masa ósea que calificamos de osteoporóticos⁸⁵. El balance negativo es una condición *sine qua non* para el desarrollo de osteoporosis.

El balance negativo que se desarrolla con la edad se debe fundamentalmente a una disminución de la formación ósea, relacionada probablemente tanto con un descenso en el número de osteoblastos como en su actividad individual. Ello, al menos en parte, se debe a que también desciende en el microambiente óseo la concentración de factores estimuladores de estas células, lo que en algún caso (proteínas Wnt) se ha atribuido al aumento de radicales ROS en el envejecimiento⁶⁶. En ocasiones contribuye al balance negativo un aumento de la resorción ósea, debido a un incremento de la actividad osteoclástica. Dicho aumento se puede traducir, además, en un mayor recorrido de los osteoclastos, hasta el punto de que la trabécula puede perforarse.

Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad, el aumento de los osteoclastos guarda relación con la disminución de los estrógenos. La falta de estas hormonas probablemente también inhibe la actividad formativa por favorecer la apoptosis de los osteoblastos, lo que intensifica el balance negativo⁶¹.

- **Aumento del recambio óseo:**

El aumento del número de unidades de remodelación cuando éstas se encuentran en balance negativo supone un aumento del número de puntos del esqueleto en que se pierde masa ósea, y por tanto una aceleración de dicha pérdida. De hecho, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle la pérdida de masa ósea, el factor que habitualmente es responsable de la

mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del recambio⁶⁶.

Las formas de osteoporosis en que este factor juega efectivamente el papel primordial se conocen como “osteoporosis de recambio alto”⁸⁵. El ejemplo más característico de aumento del recambio lo constituye la menopausia, con la depleción de estrógenos que conlleva. A él se debe la aceleración de la pérdida de masa ósea que sigue a la misma, y en definitiva es el mecanismo responsable de la llamada “osteoporosis posmenopáusica”. En edades tardías de la vida puede darse también un aumento del recambio, que suele atribuirse a un aumento de PTH en relación con una disminución de la función renal y de la dotación en vitamina D. Existen algunas formas de osteoporosis, menos frecuentes, en las que el recambio no está aumentado, como por ejemplo, la osteoporosis idiopática del varón⁶⁶.

- ***Consecuencias de la alteración de las unidades de remodelación:***

El balance negativo es el factor patogénico fundamental de la osteoporosis. Ya hemos comentado que en todas las personas se establece desde la cuarta década de la vida un cierto balance negativo. Además, la pérdida se acelera en las mujeres después de la menopausia, debido al aumento del recambio óseo estimulado por la depleción estrogénica. En estas situaciones, las trabéculas adelgazan y pueden llegar a perforarse, con lo que la conectividad de las mismas disminuye. En las trabéculas conservadas, las cavidades labradas por los osteoclastos suponen la creación de puntos concentradores de tensión. En el hueso cortical, las osteonas más profundas pueden también perforarse a la cavidad medular, lo que supone un adelgazamiento de la cortical. Todo ello predispone al padecimiento de fracturas.

I.2.2.2. Calidad ósea.

La calidad ósea es el conjunto de factores causantes de fragilidad ósea que no quedan recogidos en la determinación densitométrica (mediante DXA central). Sus principales componentes son dos: los aspectos referentes a la estructura del hueso (macroarquitectura -tamaño, momento de inercia, pandeo- y microarquitectura -conexión trabecular, concentradores de tensión-) y la calidad del tejido óseo *per se* (mineralización, microdaños, colágeno, viabilidad de los osteocitos, cristalinidad)^{84,86}.

- ***Estructura ósea:***

El esqueleto normal está formado por hueso cortical o compacto, que en el adulto representa el 80% de la masa esquelética, predominando en las diáfisis, y hueso trabecular o esponjoso, que forma las epífisis de los huesos largos, planos y cortos.

Aspectos macroestructurales.

En los huesos cortos, la resistencia depende del tamaño, mientras que en los huesos largos, está determinada por el momento de inercia (la distancia desde la cortical del hueso al eje del mismo), la relación entre el grosor de la pared y el radio y, en el caso del fémur, la angulación de su cuello con el eje longitudinal del hueso⁸².

Microarquitectura.

Se refiere al entramado de trabéculas en el hueso trabecular, y a la porosidad en el caso del hueso cortical. El entramado trabecular se debilita por la disminución del grosor y el tamaño de las trabéculas (el paso del patrón “en panal” típico de los individuos jóvenes, a un patrón “en enrejado” en los pacientes con osteoporosis), por

la desconexión trabecular (ausencia de uniformidad entre la carga mecánica) y por la presencia de unidades de remodelación en la superficie de las trabéculas (concentradores de tensión). Referente al hueso cortical, éste sufre un aumento de la porosidad por el aumento del grosor y del número de los canales centrales de los sistemas de Havers⁸⁴.

- ***Calidad del tejido óseo:***

El aumento de la mineralización de cada osteona hace que el hueso sea más rígido, y más frágil a la vez, dándose la situación inversa en el caso de existir una falta de mineralización. Las microlesiones (“microcracks” en la literatura anglosajona) se refieren a la acumulación de lesiones microscópicas desarrolladas en el tejido óseo tras sufrir sobrecargas mecánicas repetidas que deterioran su resistencia⁸⁷. La relación entre el número de puentes piridinolínicos y pirrólicos de las fibras de colágeno, se relaciona de forma directa con la resistencia ósea⁸². La viabilidad de los osteocitos también parece influir en esta resistencia, dado que, como hemos comentado, juegan un papel importante en la renovación ósea actuando como mecanosensores. Finalmente, variaciones en el tamaño de los cristales de hidroxiapatita se asocian también con alteraciones de la resistencia mecánica del hueso^{66,88,89}.

I.2.3. Factores de riesgo de osteoporosis.

Diferentes estudios epidemiológicos^{61,91,92} han identificado un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis. Se suelen clasificar en factores de riesgo de baja masa ósea, y factores de riesgo asociados al desarrollo de fracturas. La tabla 5 muestra los principales factores de riesgo asociados a una baja masa ósea^{61,93}.

Tabla 5. Factores de riesgo de masa ósea baja⁶¹.

Factores de riesgo	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo (mujer) • Genética • Menopausia • Hipogonadismo <p><i>Enfermedades:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo hipertiroidismo • Reumatológicas: artritis reumatoide • Nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa • Digestivas: celiaquía, hepatopatías graves • Neoplásicas: mieloma múltiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad física escasa: sedentarismo • Dieta hiperproteica • Abuso de alcohol • Delgadez (IMC < 19 kg/m2) • Abuso de café • Corticoides • Inmunosupresores • Anticoagulantes • Heparina • Tabaco • Escasa ingesta de calcio

Por otra parte, los factores más importantes asociados al riesgo de fractura se describen en la tabla 6. Según la *National Osteoporosis Foundation* (NOF), son cinco los factores de riesgo de fractura especialmente útiles para su aplicación en la práctica clínica: la DMO, la historia previa de fracturas, la historia familiar de fracturas, el bajo índice de masa corporal (IMC) y el hábito tabáquico activo^{61,84,94}. De estos factores, la historia personal de fractura es el más objetivable y de mayor relevancia clínica. Existen, además, factores que predisponen a la fractura con independencia de la masa ósea o la tendencia a las caídas (tabla 6).

Tabla 6. Factores de riesgo asociados a fractura⁸⁵.

Factores esqueléticos	Otros factores
<p><i>Cantidad ósea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Masa • Densidad mineral ósea • Tamaño <p><i>Calidad ósea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Macroarquitectura (geometría ósea) • Microarquitectura • Conectividad trabecular • Remodelado óseo • Resorción - Formación • Propiedades del material • Mineralización • Microlesiones (microfracturas) • Puentes de colágeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Factores genéticos • Fractura previa • Antecedente familiar de fractura • Peso y cambios de peso • Talla • Salud percibida • Movilidad • Factores relacionados con las caídas

Aunque se han propuesto múltiples escalas para el cálculo del riesgo de fractura, recientemente, la OMS ha desarrollado un algoritmo, denominado FRAX[®] (figura 16), para evaluar el riesgo de fractura, basado en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo, con la DMO del cuello femoral. Han sido desarrollados a partir del estudio de poblacionales de Europa, América del Norte, Asia y Australia. Dicho algoritmo calcula la probabilidad de fractura de cadera y de las fracturas osteoporóticas más relevantes (fractura vertebral clínica, antebrazo, cadera y hombro) a los 10 años, para varones y mujeres mayores de 50 años^{58,85,95}. En el caso de España, los datos se han calculado en parte a partir de trabajos realizados por nuestro grupo⁹⁶.

Figura 16. Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la OMS. Herramienta de cálculo FRAX (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>).

I.2.4. Epidemiología de la osteoporosis y de la fractura por fragilidad.

I.2.4.1. Datos epidemiológicos a nivel mundial.

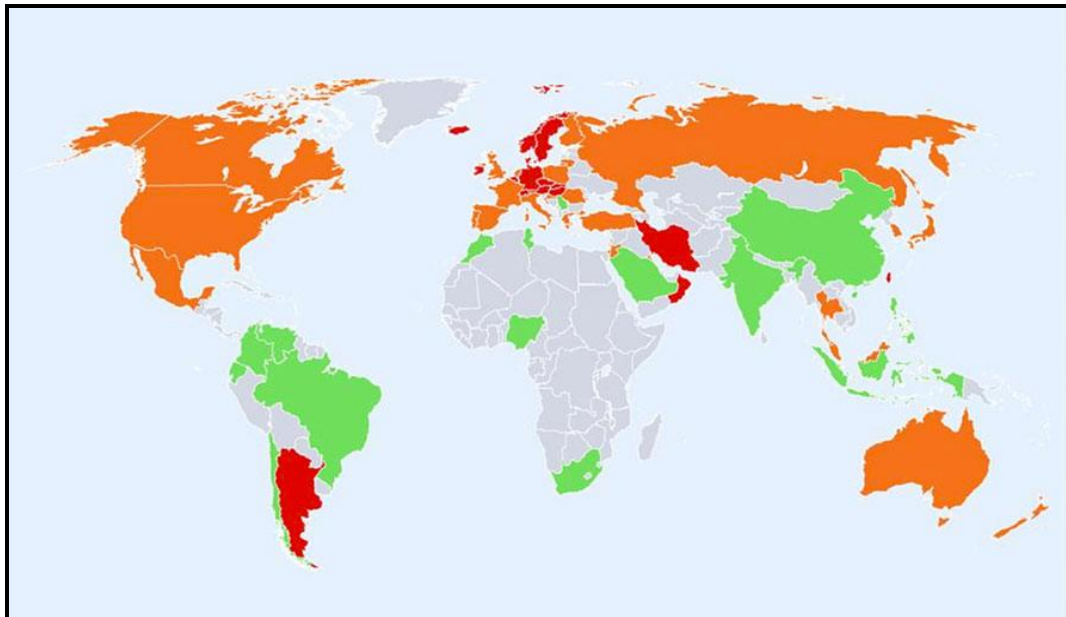
La osteoporosis, en su forma involutiva, es una enfermedad propia de las personas de edad avanzada que afecta especialmente a las mujeres. De acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la OMS, si se considera simultáneamente la densidad ósea en las tres localizaciones típicas (muñeca, columna y cadera), se calcula que el 30% de las mujeres posmenopáusicas estadounidenses serían osteoporóticas^{97,104}. En el caso de los hombres, esta enfermedad afectaría a uno de cada cinco varones mayores de 50 años. Si tenemos en cuenta el progresivo envejecimiento de la población mundial no debe extrañarnos que la incidencia de la

osteoporosis haya aumentado exponencialmente en los últimos años. Así, se calcula que, en todo el mundo, habría alrededor de 200 millones de mujeres afectadas⁹⁷.

En cuanto a las fracturas, en el año 2000, se calcula que se produjeron alrededor de 9 millones de nuevas fracturas osteoporóticas en el mundo, de las cuales 1,6 millones fueron fracturas de cadera, 1,7 millones fracturas de antebrazo y 1,4 millones fracturas vertebrales clínicas que exigieron atención médica^{98,99,100,101,102}. Además, se estima que para el año 2050, el número de fracturas de cadera anuales aumentará de 1,6 millones a más de 6 millones, esperándose los incrementos más significativos en Asia y América Latina⁹⁸. Según la International Osteoporosis Foundation (IOF), en el mundo se produce una nueva fractura vertebral cada 22 segundos, siendo éstas el tipo más común de fractura por fragilidad ósea. De hecho, se calcula que la prevalencia de fractura vertebral en los varones y mujeres de raza blanca mayores de 50 años oscila entre el 20 y el 25%⁹⁹. Esta cifra aumenta hasta el 50% en las mujeres mayores de 80 años, en las que la presencia de una fractura vertebral, multiplica por siete el riesgo de padecer otra fractura vertebral osteoporótica en el lapso de un año⁹⁹. A pesar de ello, es difícil determinar la incidencia exacta de las fracturas vertebrales osteoporóticas dado que la mayor parte de ellas son asintomáticas por lo que no suelen recibir atención médica¹⁰⁰.

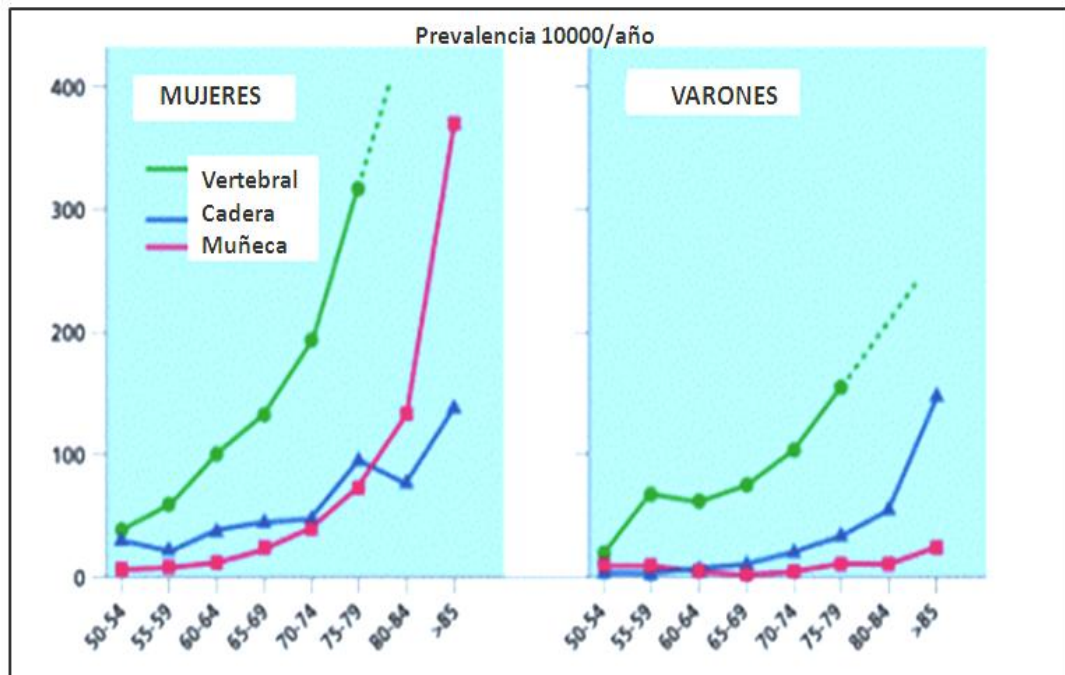
En las figuras 17 y 18, se representan las tasas de fractura de cadera en varones y mujeres en diferentes países del mundo^{101,102} y la incidencia de las fracturas osteoporóticas más frecuentes, en función del sexo y edad, por 100.000 habitantes/año a nivel mundial¹⁰³.

Figura 17. Tasas de fractura de cadera en varones y mujeres en los diferentes países del mundo categorizados por el riesgo de padecerla^{101,102}.



En función de la disponibilidad de datos, los países son codificados en rojo (incidencia anual >250/100,000), naranja (incidencia anual 150-250/100000) o verde (incidencia anual <150/100000).

Figura 18. Prevalencia de las fracturas osteoporóticas más frecuentes¹⁰³.



I.2.4.2. Datos epidemiológicos en España y Cantabria.

Ya hemos comentado que de acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la OMS, si se considera simultáneamente la densidad ósea en las tres localizaciones típicas (muñeca, columna y cadera), se calcula que el 30% de las mujeres posmenopáusicas estadounidenses serían osteoporóticas¹⁰⁴. Estas cifras son similares a las descritas en nuestro país, en el que aproximadamente un 25-35% de las mujeres la padecen a partir de los 50 años^{105,106}, y un 52% a partir de los 70¹⁰⁷. Ello supone que cerca de 3,7 millones de españoles presentan osteoporosis, de los cuales, cerca de 1 millón son varones, por lo que no es desdeñable la incidencia de esta enfermedad en el sexo masculino¹⁰⁷.

La pérdida de la densidad ósea, por sí misma no provoca síntomas, mientras que las fracturas constituyen las únicas consecuencias clínicas de la enfermedad. Las fracturas osteoporóticas, también denominadas fracturas por fragilidad, pueden producirse en cualquier localización esquelética si excluimos la calota y los huesos de la cara, aunque las más reconocidas son las que afectan a las vértebras toracolumbares, el tercio proximal del fémur (también denominadas fracturas de cadera) y la fractura del tercio distal del radio (fractura de Colles)¹⁰⁴.

Hay abundante bibliografía sobre la epidemiología de la fractura de cadera en España^{104,108,109}. La tasa de fractura de cadera referida a la población mayor de 50 años, es de alrededor de 150-250 casos/100.000, siendo la relación mujer/hombre mayor de 2. Estas cifras son relativamente bajas si se comparan con las de los países nórdicos o anglosajones (300-1.000/100.000)⁹⁶. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 70-75 años y se calcula que 1 de cada 3 personas mayores de 80 años sufre o ha sufrido una fractura de cadera. En

consecuencia, dado el aumento en la esperanza de vida que tiene lugar en las sociedades occidentales, el número de pacientes que sufren una fractura de cadera ha aumentado notablemente en los últimos años. Así, las fracturas de cadera ocurridas en nuestra región se incrementaron en un 64% entre 1988 y 2002⁹⁶, aunque al ajustar por segmentos de edad, la tasa de incidencia permaneció relativamente constante. No obstante, conviene señalar que la mayoría de estos estudios epidemiológicos tienen un diseño transversal, basado en el análisis de los registros hospitalarios de los pacientes ingresados por presentar este tipo de fractura en un determinado periodo (generalmente un año). De hecho sólo se ha publicado un estudio con un seguimiento prospectivo de una cohorte de sujetos españoles en el seno del proyecto europeo EVOS-EPOS^{110,111}.

La epidemiología de los aplastamientos vertebrales es peor conocida. Ello es probablemente debido a que en la mayoría de los casos (dos de cada tres) son asintomáticas y a la dificultad que en ocasiones entraña su diagnóstico. La fractura vertebral osteoporótica se define fundamentalmente por una disminución de la altura del cuerpo vertebral, y dicha pérdida constituye un continuo respecto al cual debe establecerse de forma consensuada un punto de corte para separar las situaciones de fractura de las de no fractura. En relación con ello, se han establecido diversos criterios de evaluación, que proporcionan resultados diferentes¹¹². Así, la prevalencia de fracturas vertebrales en personas mayores de 50 años se sitúa en España entre el 10% y el 25%, según el criterio radiológico utilizado. Es mayor en mujeres que en varones, aunque en menor medida que otras fracturas osteoporóticas, y aumenta con la edad, especialmente en las mujeres de más de 60-65 años^{113,114}. En las mujeres posmenopáusicas y en los varones mayores de 50 años de nuestra región, la prevalencia de fracturas vertebrales se sitúa entorno al 18%¹¹⁵.

Al igual que sucede con la fractura de cadera, existen muy pocos datos derivados de estudios prospectivos que permitan valorar la incidencia de fracturas vertebrales en nuestro país. Naves et al.¹¹¹ en una cohorte de 624 varones y mujeres mayores de 50 años de Oviedo seguidos durante 6 años, estimaron que la incidencia de fractura vertebral (siguiendo los criterios de Genant), rondaría las 1.000 fracturas por 100.000 personas/año, cifra 4 veces superior a la de cadera y el doble que la de Colles¹¹¹.

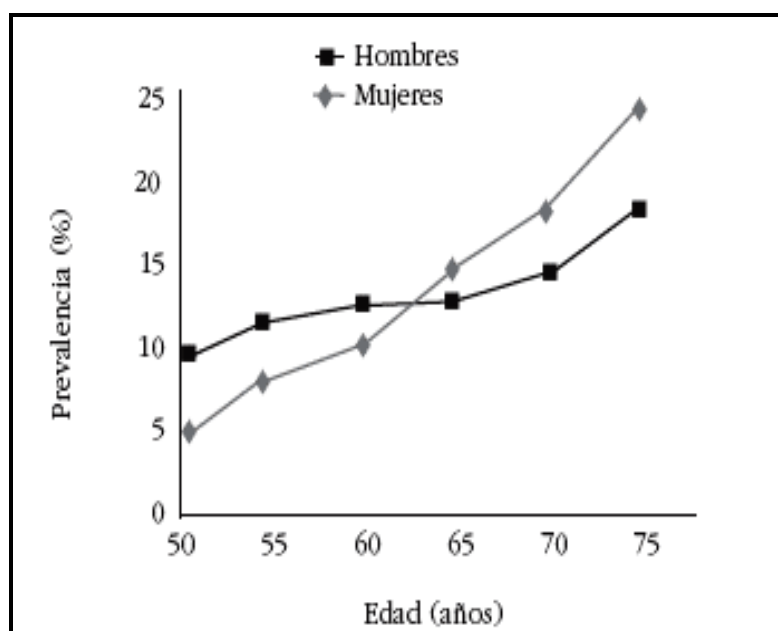
La fractura del tercio distal del radio (fractura de Colles) es también frecuente, aunque sus características epidemiológicas son algo distintas. Predomina en mujeres, pero la edad de inicio es más temprana (en torno a los 55 años). En los varones la incidencia no varía prácticamente con la edad¹¹⁶. También en el caso de la fractura de Colles, los estudios epidemiológicos realizados en nuestro país son escasos^{111,117}. En el estudio ECOSAP, llevado a cabo en 5.195 mujeres mayores de 65 años de distintas regiones españolas⁹¹, la prevalencia de fractura de Colles alcanzó el 7%, cifra similar a la observada en nuestra cohorte (6%)¹¹⁷.

También en este caso, la incidencia de fractura de Colles ha sido estudiada en contadas ocasiones en nuestro medio. En el trabajo de Naves et al.¹¹¹, la tasa de incidencia en personas mayores de 50 años se acercó a los 800 casos por 100000 personas/año en el caso de las mujeres, siendo sensiblemente inferior en los varones (140 por 100.000 personas/año). Resultados similares se obtuvieron en las mujeres del estudio ECOSAP (887 casos por 100.000 mujeres/año)¹¹⁸.

Por otro lado, tampoco existen prácticamente datos sobre otras fracturas apendiculares, además de la fractura de cadera y la de Colles. En el estudio ECOSAP, al que nos hemos referido con anterioridad¹¹⁸, la prevalencia global de

fractura osteoporótica después de los 35 años alcanzó el 20%, siendo la fractura de Colles la más frecuente (7%), seguida de la de húmero y peroné (3% en ambos casos)¹¹⁷. En nuestra cohorte, la prevalencia de fracturas después de los 40 años en mujeres posmenopáusicas alcanzó el 16%, siendo también la fractura de radio la más frecuente (6%)^{96,117}. Finalmente, en el estudio FRODOS llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas de la provincia de Barcelona, la prevalencia de fracturas en la posmenopausia alcanzó el 17%¹¹⁹.

Figura 19. Prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres y varones (Estudio EVOS)¹¹⁴.



I.2.5. Diagnóstico de la osteoporosis.

I.2.5.1. Clínica.

La aparición de fracturas con las consiguientes manifestaciones acompañantes (dolor, impotencia funcional, deformidad) constituye el rasgo clínico fundamental de esta enfermedad. Debe insistirse en la idea de que la osteoporosis sin fractura es

asintomática, ya que la osteoporosis sólo determina síntomas a través de las fracturas que condiciona¹²⁰.

Para aceptar que una fractura es de causa osteoporótica, debe cumplir al menos dos requisitos: ser desproporcionada al traumatismo que la ha producido (o haberse producido en ausencia del mismo), y no identificarse otro factor que la pueda justificar (diagnóstico de exclusión). No suelen considerarse fracturas osteoporóticas las localizadas en las vértebras por encima de T4, en los huesos de la cara, en la mano, y según algunos autores, en el tobillo¹²¹. Dentro de las fracturas clásicamente osteoporóticas, la más sujeta a controversias es la de la muñeca, dado que con relativa frecuencia es difícil decidir si dicha fractura la explica el traumatismo por sí mismo. Es por tanto, de gran relevancia la anamnesis del paciente encaminada a la búsqueda de factores de riesgo, y exploración clínica rigurosa de sus complicaciones (tabla 7)⁸⁵.

Tabla 7. *Evaluación clínica del paciente con osteoporosis*⁸⁵.

- Edad, raza, sexo, peso, IMC
- Historia personal y familiar de fractura por fragilidad
- Cambios de altura, presencia de deformidades esqueléticas
- Datos demográficos
- Antecedentes patológicos: endocrinopatías, artropatías, trastornos gastroenterológicos y/o hepáticos, trastornos de la ingesta, insuficiencia renal, raquialgia, trombosis venosa, litiasis
- Desarrollo sexual, menarquía, menopausia, paridad, climaterio
- Hábitos nutricionales, sobre todo, ingesta cálcica
- Hábitos tóxicos
- Tratamiento farmacológico
- Actividad física
- Grado de exposición solar
- Déficits sensoriales
- Frecuencia de caídas
- Alergias medicamentosas

I.2.5.2. Absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA).

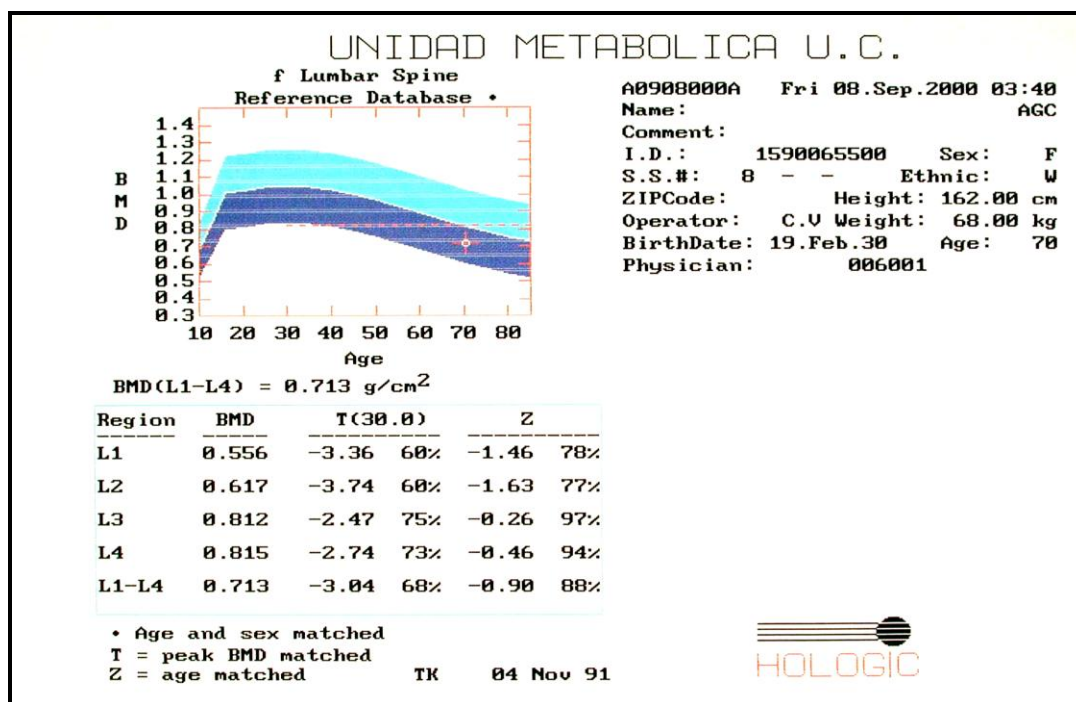
La técnica recomendada para medir la densidad mineral ósea (DMO) es la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (conocida como DXA). Permite valorar la densidad mineral ósea en la columna (L1-L4) y en el extremo proximal del fémur. Además, la irradiación que sufre el paciente es escasa y el coste económico no es excesivo. Los resultados se expresan cuantitativamente en g/cm² y también en términos de número de desviaciones estándar que la densidad mineral ósea del paciente se aleja de la normal para personas jóvenes ("índice T") o para personas de su misma edad ("índice Z")¹²⁰.

Ya hemos comentado que en 1994 un grupo de expertos de la OMS propuso unos criterios diagnósticos basados en la determinación de la DMO. Las mujeres posmenopáusicas de raza blanca con valores de densidad ósea inferiores a la media juvenil en 2,5 o más desviaciones estándar (DE) ($T \leq -2,5$ DE) se diagnostican de osteoporosis, reservando el término de osteoporosis establecida o grave para aquellas situaciones en que también haya fracturas por fragilidad. Cuando la densidad ósea se encuentra entre -1 y -2,49 DE se habla de osteopenia o baja masa ósea (figura 20)⁸². En la figura 21 adjuntamos el ejemplo de DXA en una paciente con osteoporosis lumbar.

Figura 20. Criterios diagnósticos de osteoporosis establecidos por la OMS⁸².

Normal	DXA
<ul style="list-style-type: none"> • Normal 	<ul style="list-style-type: none"> • T-score ≥ -1 DE
<ul style="list-style-type: none"> • Baja densidad ósea (osteopenia) 	<ul style="list-style-type: none"> • T-score < -1 y > -2.5 DE
<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis 	<ul style="list-style-type: none"> • T-score ≤ -2.5 DE
<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis grave (establecida) 	<ul style="list-style-type: none"> • T-score ≤ -2.5 DE y fractura por fragilidad

Figura 21. Ejemplo de DXA de una paciente con osteoporosis lumbar.



Por otra parte, la valoración de la masa ósea mediante DXA, es el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura, considerando que la mayor

calidad en la capacidad de predicción de fracturas se obtiene cuando las mediciones se efectúan en la misma región que se desea evaluar.

Puesto que la osteoporosis es un trastorno cuantitativo y cualitativo, su diagnóstico debería basarse en ambos aspectos. Sin embargo, en la clínica diaria hoy por hoy sólo estamos en condiciones de valorar aspectos cuantitativos como la DMO. El criterio de la OMS se estableció para mujeres posmenopáusicas únicamente. Posteriormente se ha aceptado su uso en los varones. Sin embargo, no es aplicable en las mujeres premenopáusicas, respecto a las cuales no existen criterios diagnósticos bien establecidos^{57,82}. Los expertos de la OMS consideran que el lugar preferible para la realización del estudio diagnóstico debe ser el cuello femoral. Otros autores piensan que el estudio densitométrico debe realizarse en cadera (cuello femoral y cadera total) y columna lumbar, realizando el diagnóstico siempre que cualquiera de los tres valores se sitúe por debajo de -2,5 T.

Además, la OMS recomienda utilizar como referencia juvenil la del estudio del NHANES III (National Health and Nutrition Survey III), de la que se dispone de los datos de DMO en cadera, pero no en columna¹²².

Las indicaciones de DXA según las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional sobre Densitometría Clínica (ISCD) se resumen en la tabla 8^{82,123}.

Sin embargo, la DXA tiene una serie de limitaciones que conviene considerar. Sus valores pueden estar alterados en presencia de fracturas, osteofitos vertebrales, artropatía degenerativa, calcificaciones aórticas y osteomalacia. No obstante, puede considerarse la variable aislada que mejor predice el riesgo de fractura osteoporótica y, como hemos comentado, es la técnica recomendada por la OMS para establecer el diagnóstico de osteoporosis en ausencia de fracturas⁵⁷.

Tabla 8. *Indicaciones de DXA*⁸².

- Sexo femenino ≥ 65 años
- Sexo femenino, estatus posmenopáusico < 65 años con factores de riesgo asociados
- Sexo masculino ≥ 70 años
- Adultos con fracturas por fragilidad
- Adultos con enfermedades asociadas a baja masa ósea
- Adultos con medicación asociada a baja masa ósea o pérdidas óseas
- Cualquier persona en quien se considere establecer tratamiento farmacológico para la osteoporosis
- Situaciones clínicas de alto riesgo
- Menopausia precoz
- Corticoterapia crónica
- Malabsorción
- Hiperparatiroidismo
- Mieloma
- Postransplante
- Hipertiroidismo
- Anorexia nerviosa
- Historia materna de fractura de cadera
- IMC bajo ($< 19 \text{ kg/m}^2$)
- Deformidades vertebrales y osteopenia radiológica
- Historia de fracturas no traumáticas
- Monitorización de la respuesta terapéutica

I.2.5.3. Ultrasonidos (QUS).

Los sistemas de ultrasonidos cuantitativos (QUS) han sido introducidos en los últimos años para la valoración del estado esquelético en la osteoporosis, siendo un método económico, de fácil uso, y fácilmente transportable. Actualmente, se utilizan aparatos que realizan las mediciones en el calcáneo, las falanges o la tibia^{61,63,82}.

Los QUS cuantifican las modificaciones que produce el hueso sobre dos propiedades físicas de las ondas de ultrasonido como son¹²⁴:

- Velocidad de transmisión (*SOS: speed of sound*) a través del hueso o a lo largo de una superficie ósea, expresada en m/s. La velocidad de transmisión es proporcional al módulo de elasticidad (módulo de Young, específico de cada material) e inversamente a la densidad. A menor densidad menor velocidad de transmisión.
- Atenuación de la amplitud de onda (*BUA: broadband ultrasound attenuation*), a través del hueso, expresada en dB/MHZ. Cuanto mayor sea la densidad o más compleja la estructura a atravesar, mayor será la modificación o atenuación que sufra la onda ultrasónica.

Los sistemas que utilizan la SOS y la BUA en el calcáneo incorporan el llamado índice de calidad (*QUI o Stiffness*), cuyo cálculo deriva de ambos parámetros y ofrece una información global, aunque la mayoría de los trabajos que emplean QUS han estudiado la SOS o la BUA¹²⁴. Algunos autores han postulado que los QUS permiten evaluar la calidad ósea. Sin embargo, su uso en el diagnóstico de la osteoporosis es muy limitado y la correlación con la DXA muy variable¹⁰⁵.

Lo habitual es que las determinaciones ultrasonográficas se realicen en el calcáneo, ya que se trata de un hueso constituido en el 90% por hueso trabecular, cuyo recambio óseo es más acelerado que el cortical y, por tanto, refleja mejor las alteraciones metabólicas, tratándose además, de un hueso muy accesible y manejable.

No se ha definido cual es el punto de corte que debe utilizarse con los ultrasonógrafos para establecer el diagnóstico de osteoporosis. Diferentes estudios han situado el índice T-score óptimo para el diagnóstico de osteoporosis en valores como -1,8, -1,5 e incluso -1, aunque otros coinciden con el -2,5 recomendado por la OMS⁸². En el estudio efectuado en la población española por el grupo de trabajo en ultrasonidos de la SEIOMM (GIUMO), aplicando un índice T de -1,8, se obtuvo una prevalencia de osteoporosis muy similar al descrito por DXA en los mismos grupos de edad de la población española¹²⁵.

La relación entre QUS y riesgo de fractura fue analizado en una revisión de 14 estudios prospectivos, publicados entre 1985 y 2005, con un total de 47.300 personas (85,4% mujeres), y con una incidencia de 2350 fracturas, observándose que las mediciones de QUS ósea se asociaban significativamente con el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres mayores en un grado similar a la DXA, por lo que la medición de QUS podría ser una alternativa válida para evaluar el riesgo de fractura en situaciones en las que la medición mediante DXA no es accesible¹²⁶. En el estudio ECOSAP, la densitometría ultrasónica cuantitativa (QUS) demostró ser una herramienta útil para evaluar el riesgo de fractura¹²⁷.

Resulta paradójico que estas dos técnicas, QUS y DXA, que son similarmente eficaces para predecir el riesgo de fractura, tengan un coeficiente de correlación bajo, con una media de 0,4 en la mayor parte de los estudios, lo que hace pensar que quizá ambas técnicas “midan” o muestren distintos aspectos del hueso¹²⁸. En este sentido, algunos autores defienden que los ultrasonidos podrían ser un indicador de “calidad ósea”^{129,130} frente a la DXA que mediría la “cantidad ósea”.

I.2.5.4. Radiología simple.

Los clásicos signos de rarefacción ósea vertebral (acentuación de los platillos, trabeculación vertical, hipertransparencia) no son útiles para valorar la densidad ósea con fiabilidad. Tampoco la cuantificación del grosor de la cortical en el segundo metacarpiano (radiogrametría) ni la valoración de la estructura trabecular en el extremo proximal del fémur son de gran utilidad clínica. Estos aspectos, por tanto, no pueden utilizarse para el diagnóstico de osteoporosis.

Otro, en cambio, es el caso de las fracturas, cuya identificación se realiza lógicamente con el estudio radiológico. Aún cuando la OMS no ha hecho referencia a ellas en su definición de osteoporosis, es unánimemente reconocido que la presencia de una fractura de características osteoporóticas permite hacer el diagnóstico de osteoporosis aún en ausencia de densitometría^{97,120}. En principio una fractura se califica de osteoporótica cuando cumple los siguientes requisitos: a) ausencia de otro factor que justifique la fractura (traumatismo de suficiente intensidad, lesión ósea de otra naturaleza, etc); b) presencia de factores de riesgo (edad, antecedentes de tratamiento con corticoides, etc); c) localización apropiada (aún cuando la cadera, las vértebras y la muñeca son las localizaciones principales, también son posibles otras, como el húmero o las costillas; en cambio, otros huesos, como los del cráneo o las vértebras cervicales y las cuatro primeras torácicas, no se afectan en la osteoporosis)¹²⁰.

No es preciso que nos detengamos en las características radiológicas de las fracturas de los huesos largos. Sin embargo, las fracturas vertebrales de origen osteoporótico sí merecen algunos comentarios. Existen tres tipos de ellas:

a) acúñamiento (disminución de la altura de la vértebra en su porción anterior)

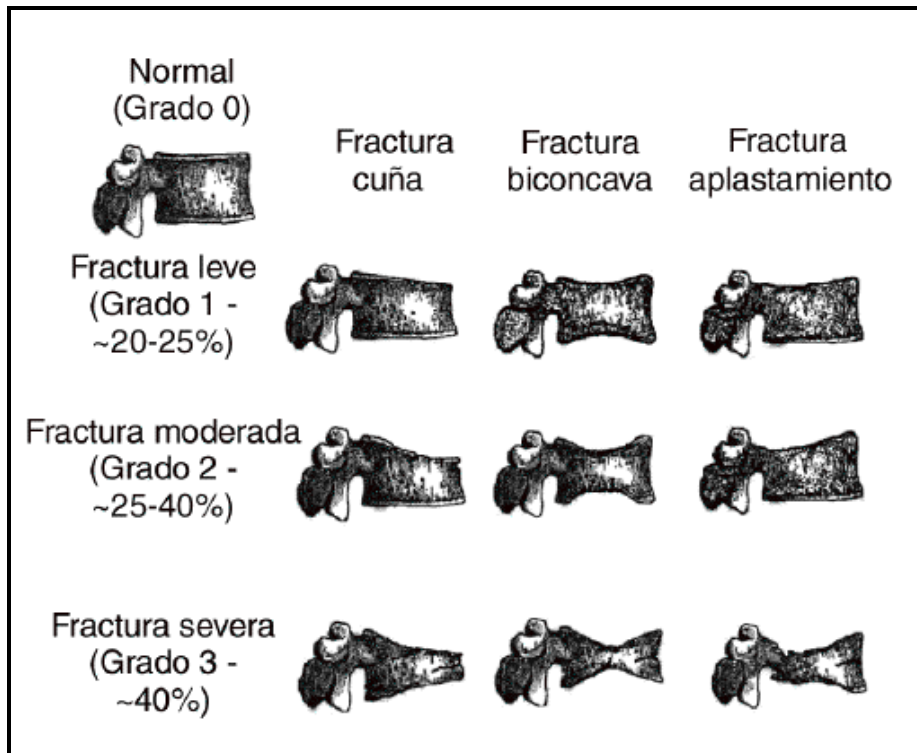
b) biconcavidad o deformidad en diábolo o en pez (disminución de la altura de la porción central)

c) aplastamiento completo (pérdida de la altura en las porciones central, anterior y posterior).

Hay diversos criterios para definirlos, aunque probablemente el más ecuánime sea considerar que existe aplastamiento cuando la pérdida de altura es mayor del 20%¹¹².

Se pueden utilizar métodos semicuantitativos, como el desarrollado por Genant (figura 22)¹¹², dado que mejora la estandarización, reproductibilidad y se consigue una mayor precisión.

Figura 22. Evaluación semicuantitativa de las fracturas vertebrales¹¹².



I.2.5.5. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea.

Para valorar el recambio óseo se pueden estudiar una serie de sustancias en sangre o en orina cuya concentración o actividad reflejan la formación o la resorción ósea. Proporcionan una medida dinámica del esqueleto, la cual puede complementar la información estática suministrada por la evaluación de la masa ósea, habitualmente llevada a cabo por la medida de la DMO. Se conocen como “marcadores del recambio o de la remodelación óseas” (MRO) y, o bien son sintetizados por los osteoblastos (fosfatasa alcalina –FA-, osteocalcina –OC-, propéptidos carboxi y aminoterminales del procolágeno tipo I –PICP y PINP-), por los osteoclastos (fosfatasa ácida resistente al tartrato-TRAP-), o bien son liberados desde la matriz ósea durante el proceso de resorción (piridinolina –PYD- y deoxipiridinolina –DPD-, y telopéptidos carboxi y amino-terminales del colágeno tipo I – β -CTX y NTX-). Los primeros constituyen los marcadores de formación y los demás los marcadores de resorción ósea. Presentan, sin embargo, una gran variabilidad interindividual que limita su utilización clínica y además están influidos por la dieta, algunos tratamientos farmacológicos, por la existencia de fracturas y de enfermedades crónicas hepáticas o renales⁸⁵. En la tabla 9 se representan los MRO según la fase del ciclo de remodelado en la que son producidos^{131,132,133}.

La sensibilidad de los marcadores actuales les permite detectar fundamentalmente cambios intensos en la destrucción y formación óseas, por lo que son útiles desde el punto de vista clínico en procesos como la osteomalacia o en la enfermedad de Paget, mientras que en los trastornos en que estos cambios son más sutiles, como sucede en la osteoporosis, su utilidad clínica es menor. En estas situaciones probablemente los más útiles sean el PINP y el β -CTX. En este sentido,

conviene señalar que recientemente la IOF (*Internacional Osteoporosis Foundation*) ha recomendado que se utilicen las determinaciones séricas de ambos marcadores en el seguimiento de los pacientes con osteoporosis: PINP, como marcador de formación, y β -CTX, como marcador de resorción. Por otra parte ambos marcadores podrían ser útiles también para predecir el riesgo de fractura¹²⁰.

Tabla 9. *Marcadores de remodelación ósea*^{132,133}.

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
<ul style="list-style-type: none"> • ALP o FAT: Fosfatasa alcalina total (S) • BAP o FAO: Fosfatasa alcalina ósea (S) • OC: Osteocalcina (S/O) • ucOC: Osteocalcina no totalmente carboxilada (S) • PINP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (S) • PICP: Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1 (S) 	<ul style="list-style-type: none"> • TRAP: Fosfatasa ácida resistente al tartrato (S) • PYD: Piridinolina (O) • DPD: Deoxipiridinolina (O) • ICTP: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (S) • β-CTX: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 - β-CrossLaps- (S/O) • NTX: Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (O/S) • α-CTX: α- CrossLaps (S/O)

(S): determinación realizada en suero; (O): determinación realizada en orina.

I.2.6. Tratamiento de la osteoporosis.

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es evitar las fracturas^{61,120,134}, tratando de mejorar la calidad de vida del paciente. A modo de resumen, en la tabla 10 se pueden observar los principales fármacos aprobados para

el tratamiento de la osteoporosis, y su efecto sobre la masa ósea y los diversos tipos de fracturas osteoporóticas⁶¹.

En la tabla 11, se muestran las características de los principales fármacos comercializados para la osteoporosis en nuestro país (según ficha técnica, actualizado a enero de 2012)¹³⁴. Posteriormente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado que la calcitonina se utilice sólo en tratamientos de corta duración debido a sus potenciales efectos carcinogénicos, mientras que la PTH 1-84 ha sido retirada del mercado.

Tabla 10. Resumen de la eficacia antifracturaria de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis⁶¹.

	FxV	Fx noV	Cadera
Alendronato	+	+	+
Risedronato	+	+	+
Etidronato	+	-	-
Ibandronato	+	+ (Phoc)	-
Zolendronato	+	+	+
PTH 1-84	+	-	-
Calcitonina	+	-	-
Ranelato de Sr	+	+	+ (Phoc)
Raloxifeno	+	-	-
Bazedoxifeno	+	+ (Phoc)	-
Estrógeno (TSH)	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Teriparatida	+	+	-

Phoc: Resultados de análisis posthoc de los estudios pivotales.

FxV: fractura vertebral.

Fx noV: fractura no vertebral.

Tabla 11. Características de los fármacos antiosteoporóticos comercializados en España¹³⁴.

Principio activo	Posología	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos
<ul style="list-style-type: none"> Estrógenos 	<p>Dosis: 1-2 comp. Vía: oral Frecuencia: diaria</p>	<p>Prevención de OP en mujeres posmenopáusicas y riesgo ↑ fracturas, que no toleran o están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de OP</p>	<p>Alergia a los estrógenos/excipientes Antecedentes personales o sospecha cáncer de mama Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha Hemorragia vaginal no diagnosticada Hiperplasia de endometrio no tratada Tromboembolismo venoso idiopático o antecedentes Alteración trombofílica conocida Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente Embarazo y lactancia Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática con pruebas de función hepática alteradas Porfiria</p>	<p>Frecuentes: vómitos, dolor abdominal, anorexia, depresión, hemorragias vaginales, secreciones mamarias, ginecomastia, mastalgia, amenorrea, dismenorrea, hepatitis colestásica, ictericia, hiperplasia endometrial, mareos, alopecia, cefalea, ↑ de peso Poco frecuentes: Cambios en la libido y humor, edema, alteración del flujo menstrual, vértigo, tromboembolismo venoso, migrañas, cáncer de mama, vaginitis Raros: pancreatitis, accidente cerebrovascular/ictus, cáncer de ovario, reacciones alérgicas, intolerancia a la glucosa, exacerbación del asma, hirsutismo</p>
<ul style="list-style-type: none"> Calcitonina 	<p>Dosis: 100-200 UI Vía: nasal Frecuencia: diaria</p>	<p>OP posmenopáusica establecida para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales</p>	<p>Alergia a la calcitonina/excipientes Hipocalcemia Embarazo y lactancia</p>	<p>Muy frecuentes: rinitis, molestia nasal Frecuentes: vértigos, cefalea, disgeusia, rinitis ulcerativa, epistaxis, sinusitis, faringitis, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, rubor, fatiga Poco frecuentes: alteración de la visión, tos, HTA Raros: desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la calcitonina, rash generalizado</p>
<ul style="list-style-type: none"> Alendronato 	<p>Dosis: 70 mg Vía: oral Frecuencia: semanal Al menos 30 minutos antes de la 1.ª comida, bebida o medicamento del día, solo con agua del grifo</p>	<p>OP posmenopáusica</p>	<p>Alergia al alendronato/excipientes Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia) Imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 30 min) Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia</p>	<p>Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, cefalea, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica, disfagia, dolor musculoesquelético Poco frecuentes: gastritis, esofagitis, erosiones esofágicas, melena Raros: hipocalcemia sintomática, uveítis, estenosis esofágica, PUH, ON mandíbula</p>
<ul style="list-style-type: none"> Etidronato 	<p>Dosis: 400 mg Vía: oral Frecuencia: 2 sem/3 meses Estómago vacío, al menos 2 h antes o después de la ingesta de comida o medicamentos</p>	<p>OP posmenopáusica vertebral sin terapia hormonal sustitutiva</p>	<p>Alergia al alendronato/excipientes Insuficiencia renal grave Osteomalacia Embarazo y lactancia</p>	<p>Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, vómitos, calambres musculares en piernas Raros: reacciones de hipersensibilidad, pancitopenia, leucopenia, agranulocitosis</p>

Principio activo	Posología	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos
<ul style="list-style-type: none"> Ibandronato 	<p>Dosis: 150 mg Vía: oral Frecuencia: mensual Después del ayuno nocturno (mínimo 6 h) y 1 h antes del desayuno o 1.ª bebida (distinta del agua) del día u otro medicamento o suplemento por vía oral (incluido el calcio)</p>	<p>OP posmenopáusica y riesgo ↑ de fractura</p>	<p>Alergia al ibandronato/excipientes Anormalidades esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia) Imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 60 min) Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia Especial atención si: anomalías esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia), problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes</p>	<p>Frecuentes: cefalea, erupción cutánea, esofagitis, gastritis, RGE, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, enfermedad pseudogripal Poco frecuentes: esofagitis con ulceraciones o estenosis y disfagia, vómitos, flatulencia, fatiga Raros: duodenitis, urticaria, angioedema</p>
<ul style="list-style-type: none"> Risedronato 	<p>Dosis/frecuencia: 5 mg/día, 35 mg/sem 75mg 2 días seguidos/mes Vía: oral Al menos 30 min antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, solo con agua del grifo</p>	<p>OP posmenopáusica, para ↓ el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera Prevención de la OP en mujeres y riesgo ↑ de osteoporosis Mantener/↑ la masa ósea en mujeres posmenopáusicas y prednisona o equivalente > 3 mes y ≥ 7,5 mg/día OP en hombres y riesgo ↑ fracturas</p>	<p>Alergia al risedronato/excipientes Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia Especial atención si: anomalías esofágicas u otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico (estenosis, acalasia), problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes, imposibilidad de permanecer erguido (sentado o bipedestación ≥ 30 min)</p>	<p>Frecuentes: cefalea, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, dolor musculoesquelético Poco frecuentes: iritis, gastritis, esofagitis, disfagia, duodenitis, úlcera esofágica Raros: glositis, estenosis esofágica, pruebas de función hepática anormales</p>
<ul style="list-style-type: none"> Raloxifeno 	<p>Dosis: 60 mg Vía: oral Frecuencia: diaria Se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas</p>	<p>Tratamiento y prevención de la OP en mujeres posmenopáusicas</p>	<p>Alergia al risedronato/excipientes Mujeres que pudieran quedar embarazadas, embarazo o lactancia Antecedente/episodio actual tromboembólico venoso (TVP, embolia pulmonar, trombosis venosa de retina) Insuficiencia hepática, incluyendo colestasis Insuficiencia renal grave Sangrado uterino inexplicado Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio o en tratamiento para el cáncer de mama</p>	<p>Muy frecuentes: vasodilatación (sofocos), síndrome pseudogripal Frecuentes: calambres en piernas, edema periférico Poco frecuentes: episodios tromboembólicos venosos (TVP, embolia pulmonar, trombosis venosa de retina, trombosis venosa superficial) Raros: trombocitopenia, náuseas, vómito, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, erupción, trombosis arterial, ↑ presión sanguínea, dolor mamario</p>
<ul style="list-style-type: none"> Bazedoxifeno 	<p>Dosis: 20 mg Vía: oral Frecuencia: diaria Se puede administrar a cualquier hora del día, sin depender de las comidas</p>	<p>OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura</p>	<p>Alergia al bazedoxifeno/excipientes Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos (TVP, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana). Signos y síntomas de neoplasia endometrial. Mujeres potencialmente fértiles Sangrado uterino</p>	<p>Muy frecuentes: sofocos, espasmos musculares Frecuentes: hipersensibilidad, somnolencia, sequedad de boca, urticaria, edema periférico, ↑ triglicéridos, GOT, GPT Poco frecuentes: TVP, embolismo pulmonar</p>

Principio activo	Posología	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos
<ul style="list-style-type: none"> Teriparatida 	<p>Teriparatida Dosis: 20g Vía: sc Frecuencia: diaria</p>	<p>OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura OP por uso de corticoides en mujeres y hombres con ↑ del riesgo de fractura</p>	<p>Alergia a la calcitonina/excipientes Embarazo y lactancia Hipercalcemia preexistente Insuficiencia renal grave Enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, Paget) distintas de la OP primaria o inducida por corticoides Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto Tumores óseos o metástasis óseas</p>	<p>Muy frecuentes: dolor en extremidades Frecuentes: palpitaciones, anemia, mareo, calambres musculares, ciática, vértigo, disnea, RGE, ↑ sudoración, fatiga, hipercolesterolemia, hipotensión, dolor torácico, reacción en el lugar de la inyección, cefalea, depresión Poco frecuentes: taquicardia, ↑ peso, soplo cardíaco, ↑ fosfatasa alcalina, enfisema, hemorroides, mialgias, artralgias, hipercalcemia > 2,76 mmol/l, hiperuricemia Raros: reacción alérgica</p>
<ul style="list-style-type: none"> Hormona Paratiroidea 	<p>Dosis: 100g Vía: sc Frec: diaria</p>	<p>OP en mujeres posmenopáusicas con ↑ del riesgo de fractura</p>	<p>Alergia a la hormona paratiroidea/excipientes Embarazo y lactancia Hipercalcemia preexistente y otras alteraciones del metabolismo fósforo-calcio Enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, Paget) distintas de la OP primaria Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina Antecedente de radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto Insuficiencia renal o hepática grave</p>	<p>Muy frecuentes: hipercalcemia, hipercalcúria, náuseas Frecuentes: cefalea, mareos, palpitaciones, eritema en la zona de inyección, astenia, fatiga, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor en extremidades, calambres, Poco frecuentes: ↑ fosfatasa alcalina, disgeusia, parosmia, dolor abdominal, hiperuricemia, anorexia</p>
<ul style="list-style-type: none"> Ranelato de Estroncio 	<p>Dosis: 2 g Vía: oral Frecuencia: diaria Entre las comidas preferiblemente al acostarse, mínimo 2 h después de cenar</p>	<p>OP posmenopáusicas para ↓ riesgo de fracturas vertebrales y de cadera</p>	<p>Alergia al ranelato/excipientes Embarazo y lactancia Insuficiencia renal grave Especial atención si: riesgo ↑ de tromboembolia venosa</p>	<p>Frecuentes: cefalea, trastornos de la consciencia, de pérdida de memoria, diarrea, dermatitis, tromboembolia venosa, ↑ creatinina sanguínea Poco frecuentes: convulsiones Frecuencia no conocida: artromialgias, fiebre, edema periférico, ↑ transaminasas, dolor abdominal, vómitos, hiperreactividad bronquial Frecuentes: hipocalcemia, cefalea, mareos, hiperemia ocular, fibrilación auricular, vómitos, Poco frecuentes: infecciones, somnolencia, insomnio, letargia, parestesia, anemia, temblores, síncope, vértigo, disgeusia, conjuntivitis, gastritis, esofagitis, dispepsia, RGE, dolor abdominal, Raros: uveítis, epiescleritis, iritis Frecuencia no conocida: ON mandíbula</p>
<ul style="list-style-type: none"> Ácido Zoledrónico 	<p>Dosis: 5 mg Vía: iv Frec: anual</p>	<p>OP en mujeres posmenopáusicas y varones con ↑ del riesgo de fractura OP por uso de corticoides en mujeres posmenopáusicas y hombres con ↑ del riesgo de fractura</p>	<p>Alergia al principio activo, a cualquier bisfosfonato o a alguno de los excipientes Hipocalcemia Insuficiencia renal grave Embarazo y lactancia</p>	<p>Frecuentes: hipocalcemia, cefalea, mareos, hiperemia ocular, fibrilación auricular, vómitos, Poco frecuentes: infecciones, somnolencia, insomnio, letargia, parestesia, anemia, temblores, síncope, vértigo, disgeusia, conjuntivitis, gastritis, esofagitis, dispepsia, RGE, dolor abdominal, Raros: uveítis, epiescleritis, iritis Frecuencia no conocida: ON mandíbula</p>
<ul style="list-style-type: none"> Denosumab 	<p>Dosis: 60 mg Vía: subcutáneo Frec: 6 meses</p>	<p>OP en mujeres posmenopáusicas con riesgo ↑ de fracturas Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y riesgo ↑ de fracturas</p>	<p>Alergia al denosumab/excipientes Hipocalcemia Embarazo y lactancia</p>	<p>Frecuentes: dolor en extremidades, infección del tracto urinario y respiratorias, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción cutánea Poco frecuentes: diverticulitis, celulitis, otitis, eccema, Raros: hipocalcemia</p>

I.3. DISLIPEMIA Y OSTEOPOROSIS.

La relación entre dos de las enfermedades crónicas más prevalentes, como son la arteriosclerosis y la osteoporosis parece ir más allá de una mera coincidencia de factores de riesgo comunes. De hecho, en los últimos años, se ha planteado la posible existencia de vínculos patogénicos e interacciones fisiopatológicas entre el metabolismo óseo y los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Esto ha quedado refrendado por el descubrimiento de alguno de los mecanismos moleculares de acción de las estatinas y los bisfosfonatos¹³⁶, a los que se atribuyen efectos antiaterogénicos mediante la reducción de la acumulación de lípidos y de la fibrosis en la placa de ateroma, al igual que la inhibición de la calcificación extraósea¹³⁷. Por otra parte, las estatinas inhiben el paso limitante de la ruta biosintética del colesterol: la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en mevalonato, disminuyendo la síntesis de éste y de isoprenoides, lo cual afecta también la función osteoclástica, lo que representa un efecto común con los aminobisfosfonatos (figura 23)^{138,139,140}.

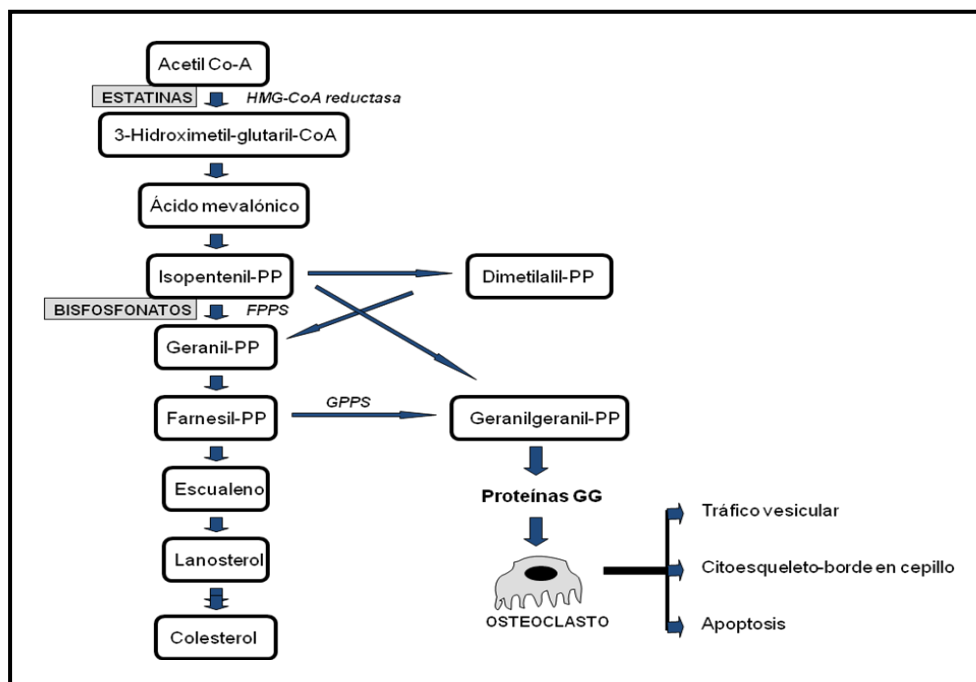
Recientemente se ha propuesto que la dislipemia podría ser un factor de riesgo común para la ECV y la osteoporosis. Estudios *“in vitro”* han demostrado que los productos de oxidación lipídica en el espacio subendotelial de las arterias del hueso, inhiben la diferenciación osteoblástica¹⁴¹, y que la hiperlipemia potencia la actividad de los osteoclastos¹⁴². También cabe destacar la presencia de productos de oxidación de las partículas de LDL en las placas ateroscleróticas¹⁴³.

Por otra parte, se ha sugerido una similitud entre el proceso de mineralización ósea y la calcificación vascular, y los factores que pueden influir en el desarrollo de ambas, como por ejemplo la presencia de LDL oxidadas, con un elevado potencial

aterógeno¹⁴¹. Aunque el mecanismo intrínseco preciso de dicho nexo aún no se conoce, recientemente se ha comprobado que las partículas de HDL tienen un efecto regulador de la diferenciación osteoblástica y de la calcificación vascular. De hecho, el tratamiento prolongado con HDL-C inhibe la calcificación de las células vasculares y la actividad osteogénica inducida por citoquinas inflamatorias, como las interleucinas 1 β y 6¹⁴⁴. Además, la activación osteoclástica se ve favorecida por otras citoquinas con efecto inflamatorio¹⁴⁵, como el factor estimulante de colonias tipo 1 (CSF-1), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), y el ligando de unión al receptor activador NF- κ B (RANKL), también presente en la placa aterosclerótica¹⁴⁶. De acuerdo con lo anteriormente mencionado, las estatinas podrían ser un fármaco útil en el tratamiento de la osteoporosis, ya que no solo comparten con los bisfosfonatos propiedades antiinflamatorias, sino que también poseen características moduladoras sobre la formación y la resorción ósea^{147,148,149}.

Sin embargo, los estudios clínicos encaminados a valorar este tema, no han evidenciado datos que apoyen el uso de las estatinas como tratamiento de la osteoporosis. En esta sección analizaremos las principales evidencias respecto a la asociación del metabolismo lipídico y los parámetros del metabolismo óseo¹³⁶.

Figura 23. Vía metabólica común de las estatinas y los bisfosfonatos^{138,139,140}.



Acetil-CoA: acetilcoenzima A; GTPasa: guanosina trifosfatasa; PP: pirofosfato; GPPS: geranylgeranylPP sintetasa; Proteínas GG: proteínas geranylgeraniladas; FPPS: farnesilPPsintetasa.

I.3.1. Alteración del metabolismo lipídico y densidad mineral ósea.

Las alteraciones de distintos parámetros del metabolismo lipídico se han relacionado con la DMO en diferentes trabajos, aunque con resultados en muchos casos contradictorios. La mayor parte de los estudios han explorado esta asociación en mujeres posmenopáusicas, y además, muchos de ellos han incluido pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes, por lo que los resultados en este sentido han sido poco consistentes y muy difíciles de comparar. La principal cuestión probablemente sea si existe o no una relación directa entre la densidad mineral ósea y los lípidos séricos o si esa hipotética asociación es debida a factores de confusión (principalmente el estado estrogénico en el caso de las mujeres).

En la Cohorte de Framingham, Samelson et al.¹⁵⁰, incluyeron a 712 mujeres y 450 hombres con edades comprendidas entre los 32 y los 61 años. A los participantes, se les realizó la medición de la DMO en la cadera, la columna lumbar y el radio distal, además de mediciones del perfil lipídico y encuestas de factores de riesgo cardiovascular. No se encontró una asociación significativa entre los niveles séricos de colesterol en ambos sexos, y la DMO en las áreas consideradas, concluyendo que los niveles séricos de colesterol total no parecían influir significativamente sobre la DMO.

Poli et al.¹⁵¹, en un estudio que incluyó a 1.303 mujeres posmenopáusicas, observaron que aquellas con niveles plasmáticos de LDL-C \geq 160 mg/dL tenían más del doble de probabilidad de presentar osteopenia lumbar que las mujeres con niveles de LDL-C más bajos.

Yamaguchi et al.¹⁵², hallaron una asociación inversa entre los niveles de LDL-C y la DMO a nivel del antebrazo, y directa entre el HDL-C y la DMO en columna lumbar y radio distal en 214 mujeres japonesas posmenopáusicas. Observaron también que las mujeres con fracturas vertebrales prevalentes tenían niveles más bajos de triglicéridos que las mujeres no fracturadas.

Makovey et al.¹⁵³, llevaron a cabo un estudio longitudinal, en 497 mujeres gemelas con edades comprendidas entre los 20 y 81 años (224 en etapa premenopáusica, y 273 en la posmenopáusica; 156 en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva -THS-, y 117 sin ella). Examinaron la influencia de la edad, el estatus menopáusico y la THS sobre el colesterol sérico y la DMO medida por DXA (columna lumbar, cadera total, cuello femoral y medición corporal total), y observaron una relación inversa de los niveles de colesterol total y de LDL-C con la DMO a nivel de columna lumbar y en la medición corporal total en las mujeres posmenopáusicas,

además de una relación negativa entre el HDL-C y la DMO en cadera, que parecía modificarse con la THS.

Nuzzo et al.¹⁵⁴, investigaron la calidad ósea en 256 mujeres posmenopáusicas estratificadas según la ausencia (colesterol total <200 mg/dl; n=180) o presencia (colesterol total ≥200 mg/dl; n=76) de hipercolesterolemia (a su vez, divididas en subgrupos en función de si recibían tratamiento dietético o estatinas). El estudio se realizó mediante ultrasonidos (QUS) en las falanges proximales de la mano, observando una reducción estadísticamente significativa de la velocidad del ultrasonido (AD-SoS) en sujetos con hipercolesterolemia en comparación con los controles. No encontraron diferencias significativas en el AD-SoS en el grupo de pacientes con hipercolesterolemia en tratamiento dietético respecto a los que recibieron estatinas, concluyendo que la hipercolesterolemia *per se* podría ser un factor de riesgo para el deterioro óseo y que las estatinas podrían ejercer un efecto protector sobre el hueso independiente de la ingesta de calcio.

En un estudio de 52 mujeres posmenopáusicas con sobrepeso, Orozco et al.¹⁵⁵ observaron que las pacientes con un perfil lipídico aterogénico (colesterol total ≥240 mg/dl o LDL-C >160 mg/dl) presentaron una DMO más baja en la columna lumbar y en el cuello femoral, así como un mayor riesgo de osteopenia, en comparación con las pacientes con un perfil lipídico normal, sugiriendo una posible asociación de la hiperlipidemia con la osteoporosis.

Sin embargo, Solomon et al.¹⁵⁶, en un trabajo que incluyó a 13.592 participantes en el estudio NHANES III (1988-1994), y excluyendo a los sujetos con terapia hipolipemiente, no objetivaron ninguna relación significativa entre los parámetros del metabolismo lipídico y la DMO de cadera medida mediante DXA.

Adami et al.¹⁵⁷, estudiaron esta relación en dos cohortes de sujetos: una cohorte clínica que incluyó 236 mujeres pre y posmenopáusicas de entre 35 y 82 años, que habían sido atendidos en una consulta especializada de osteoporosis, y una cohorte poblacional (265 varones y 481 mujeres de entre 68 y 75 años). En la cohorte clínica se evidenció una relación negativa entre la DMO lumbar y de cadera y los niveles de HDL-C, y positiva con los niveles de LDL-C y triglicéridos séricos. En la cohorte comunitaria se encontraron las mismas correlaciones entre dichos lípidos y la DMO en cadera y en medición corporal total. En ambas, la relación entre el perfil lipídico y la masa ósea permaneció significativa tras ajustar por el índice de masa corporal y el peso.

En la cohorte de Hertforside¹⁵⁸, en Gran Bretaña, que incluyó a 465 varones y 448 mujeres, se observó una asociación directa entre la DMO lumbar y de cadera total y los niveles de triglicéridos en ambos sexos, así como una relación inversa entre el HDL-C y la DMO lumbar en varones y la DMO de cadera total en ambos sexos. Sin embargo estas asociaciones se neutralizaban al ajustar por el porcentaje de grasa corporal. No se observó ninguna asociación entre la DMO y el colesterol total o el LDL-C.

En un reciente trabajo que analizó a 289 varones incluidos en la Cohorte de Camargo¹⁵⁹, observamos una asociación directa entre los niveles séricos de colesterol total, LDL-C y el cociente LDL-C/HDL-C y la DMO en columna lumbar y cadera. No evidenciamos ninguna relación con el HDL-C o los triglicéridos. Tras controlar por las variables de confusión se puso de manifiesto que los varones con hipercolesterolemia tenían una mayor DMO, en las mediciones de cadera, respecto a los varones con normocolesterolemia.

Además en el estudio ultrasonográfico óseo, se detectó una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos y la relación LDL-C/HDL-C y el BUA y entre el cociente colesterol total/HDL-C y el QUI y el BUA. Solo otro trabajo, publicado por Buizert et al.¹⁶⁰ ha analizado el valor de los ultrasonidos en pacientes con dislipemia. Estos autores encontraron una asociación positiva entre el cociente colesterol total/HDL-C y el SOS y BUA y una relación inversa con el HDL-C, en ambos sexos. Nuestros datos y los de Buizert et al. indican que un cociente colesterol LDL-C/HDL-C“(malo/bueno”) elevado no solo puede estar en relación con la DMO sino también con la calidad ósea.

Varios estudios “*in vitro*” y con modelos animales han demostrado algún efecto perjudicial de la dislipemia sobre el metabolismo óseo¹⁵⁷. Los estudios “*in vitro*”, por ejemplo, han señalado que la diferenciación osteoblástica es inhibida por los productos de la oxidación lipídica¹⁶¹. Recientemente se ha propuesto la participación de la vía del mevalonato tanto en la síntesis de colesterol, como en la regulación de la proliferación o apoptosis celular ósea¹⁶². También el papel regulador del gen LRP5 en la proliferación osteoblástica¹⁶³, cuya mutación causa una reducción significativa de la DMO tanto en ratones como en humanos¹⁶⁴. Se ha hablado asimismo de las mutaciones del gen LRP6, un homólogo del LRP5, demostrando su papel en la reducción de la masa ósea en ratones¹⁶⁵ y su vinculación genética con la enfermedad coronaria temprana, los factores de riesgo metabólico y la osteoporosis en humanos¹⁶⁶. Además, Parhami et al.¹⁶⁷ demostraron que la hipercolesterolemia aumenta la actividad osteoclástica y la reducción de la DMO en ratones.

I.3.2. Alteración del metabolismo lipídico, marcadores de remodelado óseo y hormonas calciotropas.

I.3.2.1. Marcadores de remodelado óseo.

En este contexto, son escasos los trabajos que han estudiado los efectos de la hipercolesterolemia o los parámetros lipídicos sobre los marcadores del remodelado óseo (MRO) y los resultados han sido también poco consistentes o incluso contradictorios. Posiblemente una explicación para esto es el empleo de distintos MRO en los trabajos y la amplia variabilidad de alguno de ellos.

Majima et al.¹⁶⁸, analizaron los niveles séricos de fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea (FAO) y telopéptido N-terminal de colágeno tipo I (NTx), en 281 pacientes japoneses con hipercolesterolemia y 267 controles. En las mujeres, se evidenciaron valores de FAO significativamente superiores en los casos en comparación con los controles. Los niveles de NTx de los sujetos con hipercolesterolemia fueron significativamente mayores que los de los controles, en ambos sexos. Además, los niveles séricos de FAO y NTx en varones mostraron una correlación inversa con el HDL-C, mientras que ésta fue directa con el colesterol total y el LDL-C en el caso de las mujeres. En ambos sexos, la relación entre los MRO y el perfil lipídico seguía siendo significativa tras el ajuste por las variables de confusión. Estos datos indican una elevación de los MRO en pacientes dislipémicos, independientemente del sexo.

Aunque los estudios son difíciles de comparar por razones obvias, nuestros datos en el estudio de la Cohorte de Camargo en varones no apoyan estos hallazgos y, de hecho, encontramos niveles séricos de PINP y β -CTX más bajos en los individuos con hipercolesterolemia respecto a los controles, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, al estratificar por la edad, los niveles

séricos de ambos MRO fueron significativamente menores solamente en los pacientes hipercolesterolémicos con edades comprendidas entre 70 y 74 años¹⁵⁹. Brownbill et al.¹⁶⁹, en un análisis transversal de 136 mujeres norteamericanas posmenopáusicas sanas, que no recibían ningún tratamiento hipolipemiante, tampoco encontraron ninguna asociación entre los MRO (osteocalcina sérica y NTx en orina) y la hipercolesterolemia.

I.3.2.2. Hormonas calciotropas.

Existe una amplia evidencia acerca del papel de la vitamina D en la patogenia de la enfermedad cardiovascular^{170,171,172,173}. Concentraciones bajas de vitamina D han demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica) y la mortalidad asociada a estas entidades¹⁷⁴. Sin embargo, los estudios de intervención que han evaluado el efecto del tratamiento con vitamina D sobre diferentes objetivos cardiovasculares no han mostrado resultados uniformes, por lo que en el momento actual no existe suficiente evidencia para recomendar su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares^{175,176}. Por una parte, el exceso de vitamina D favorece el desarrollo de la ECV¹⁷⁷, y por otra, la deficiencia de la misma se relaciona con la cardiopatía isquémica¹⁷⁸. Sin embargo, otros trabajos no han encontrado ninguna asociación entre la vitamina D y la enfermedad vascular¹⁷⁹.

La mayoría de los estudios disponibles no mostraron el efecto de la vitamina D sobre los niveles del colesterol total, aunque los trabajos experimentales sugieren un efecto perjudicial bifásico de la vitamina D tanto a concentraciones bajas como elevadas¹⁸⁰. Chacko et al.¹⁸¹ en un estudio realizado en 292 mujeres

posmenopáusicas americanas, con edades de entre 50-79 años, participantes en el estudio Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D (WHI-CaD), concluyeron que una concentración elevada de 25(OH)D se relacionaba de forma inversa con los niveles de triglicéridos séricos y el cociente triglicéridos/HDL-C, no hallando relación significativa con el LDL-C ni con el HDL-C. Karhapaa et al.¹⁸², en un estudio transversal que analizó 909 varones finlandeses de 45 a 70 años, observaron una relación directa entre las concentraciones de 1,25 vitamina D y los niveles de HDL-C, y una asociación inversa entre la 25(OH)D y los niveles de colesterol total, LDL-C y triglicéridos. En otro estudio transversal noruego, llevado a cabo por Jorde et al.¹⁸³ en 12.264 sujetos fumadores y no fumadores a los que se realizaron mediciones de perfil lipídico completo (colesterol total, HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C) y 25(OH)D, se halló un incremento de las concentraciones de colesterol total, HDL-C y LDL-C y un descenso de LDL-C/HDL-C y triglicéridos al aumentar los niveles de 25(OH)D expresados en cuartiles. Recientemente Jorde y Grimmes¹⁸⁴ han realizado una revisión de 22 estudios transversales y 10 estudios de intervención, en los que se analizaba la asociación de la vitamina D y el perfil lipídico. En todos ellos se observó una asociación directa entre la vitamina D y el HDL-C (resultando en un efecto favorable sobre el colesterol total, el LDL-C y el índice de Castelli) y una asociación inversa con los niveles séricos de triglicéridos. Por otro lado, los estudios de intervención han arrojado resultados contradictorios referentes al efecto de la suplementación con vitamina D y el efecto sobre el perfil lipídico.

Respecto a la asociación de los niveles de PTH y los lípidos séricos, son escasos los trabajos que la hayan considerado. Williams et al.¹⁸⁵, en un estudio poblacional transversal (NHANES) que analizó adolescentes entre 12 y 19 años, hallaron una relación entre los niveles de PTH y los triglicéridos y el LDL-C, en el

modelo multivariable ajustado. Por otro lado, algunos autores han evidenciado un aumento del riesgo cardiovascular en individuos con niveles elevados de PTH. Así, Hangstrom et al.¹⁸⁶, en la Cohorte de ULSAM, que incluyó a 958 varones, observaron una relación directa entre los niveles de PTH y la mortalidad cardiovascular, incluso en sujetos con PTH dentro del rango de normalidad. Reis et al.¹⁸⁷, en un estudio transversal realizado en 654 sujetos de edades comprendidas entre los 55 y 96 años, no objetivaron asociación entre los niveles séricos de PTH y la arteriosclerosis carotídea. En una cohorte de 410 varones y 660 mujeres, participantes en el estudio Rancho Bernardo, los mismos autores evidenciaron la existencia de una relación directa entre los niveles de PTH y el síndrome metabólico en varones¹⁸⁸.

Sin embargo no hemos encontrado ningún trabajo que analice explícitamente la posible relación entre la vitamina D y/o la PTH con el perfil lipídico o la dislipemia. Esta asociación se ha comunicado en estudios poblacionales o en algunos relacionados con el síndrome metabólico y el metabolismo óseo^{157,159,185,186,189}. En el estudio NHANES III previamente comentado¹⁵⁷, los niveles de 25(OH)D no variaron en ninguno de los quintiles de colesterol total sérico, LDL-C o HDL-C. No se midieron los niveles de PTH. Nosotros tampoco objetivamos diferencias significativas respecto a los niveles séricos de 25OHD ó PTH intacta en varones con o sin hipercolesterolemia¹⁵⁹.

I.3.3. Alteración del metabolismo lipídico y fracturas óseas.

Durante las últimas décadas, diversos estudios epidemiológicos han evidenciado un aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular tanto en pacientes con fracturas osteoporóticas¹⁹⁰, como en sujetos con disminución de la masa ósea no fracturados¹⁹¹. El mecanismo que subyace en la relación entre el

colesterol y la fractura osteoporótica puede estar directamente relacionado con la contribución del metabolismo del colesterol a la estructura del hueso.

Una vez más, la relación hallada en los escasos trabajos publicados al respecto, entre las alteraciones del metabolismo lipídico y las fracturas es poco concluyente.

Yamaguchi et al.¹⁵², analizaron el perfil lipídico en 214 mujeres posmenopáusicas y su relación con la DMO y con la presencia de fracturas vertebrales. Observaron una relación directa entre el HDL-C y la DMO en la columna lumbar y el antebrazo, y una asociación positiva entre los valores de triglicéridos y la fractura vertebral prevalente.

Otro estudio de casos y controles anidados procedentes de la cohorte SOF¹⁹², que analizó a 271 mujeres con fractura de fémur proximal (n=133) y fractura vertebral radiológica (n=138), no encontró ninguna asociación entre los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C o HDL-C, y la incidencia de fractura vertebral o de cadera, una vez ajustado el modelo estadístico por la edad y el peso corporal.

Ahmed et al.¹⁸⁹, estudiaron el efecto de algunos componentes del síndrome metabólico, entre ellos el perfil lipídico, sobre el riesgo de fractura no vertebral en una cohorte prospectiva de 12.780 varones y 14.211 mujeres de entre 25 y 98 años, seguidos durante 6 años (1994-2001). Observaron que los niveles bajos de HDL-C protegían frente al riesgo de fractura en mujeres y varones obesos.

Sivas et al.¹⁹³, revisaron la relación entre el perfil lipídico, las fracturas vertebrales osteoporóticas y la DMO en 107 mujeres posmenopáusicas, con edades comprendidas entre los 45 y 79 años. Analizaron las radiografías dorso-lumbares

laterales, la DMO del fémur proximal, del radio y de la columna lumbar mediante DXA y el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, LDL-C y HDL-C). Los valores de los tres primeros parámetros lipídicos fueron inferiores en las mujeres posmenopáusicas que presentaron por lo menos una fractura vertebral en comparación con las que no las presentaron, permaneciendo significativa dicha relación tras el ajuste por las principales variables de confusión (edad, duración de la menopausia, IMC, entre otros). El aumento de 1 mg/dl del colesterol total, disminuyó el riesgo de presentar una fractura vertebral en un 2,2%, encontrándose también una débil asociación entre las cifras de colesterol total, el LDL-C y la DMO de radio distal.

Nosotros no observamos ninguna asociación entre los lípidos séricos y las fracturas vertebrales prevalentes en un trabajo previamente comentado. Sin embargo, encontramos que los niveles séricos de colesterol total ($p < 0,03$) y de LDL-C ($p = 0,04$) fueron más bajos en varones con fracturas no vertebrales prevalentes¹⁵⁹.

I.3.4. Repercusión de las estatinas sobre el metabolismo óseo y de los bisfosfonatos sobre el metabolismo lipídico.

Algunos estudios "in vitro" e "in vivo", han descrito posibles efectos beneficiosos de las estatinas sobre el hueso^{194,195}. En 1999, en un estudio experimental, se sugirió que las estatinas podían promover la diferenciación osteoblástica a través de la estimulación de BMP-2 en ratones¹⁹⁶. Posteriormente, en un estudio observacional, se encontró una asociación inversa entre la fractura de cadera y el uso de estatinas¹⁹⁷. Desde entonces, varios trabajos han analizado la relación entre las estatinas, la DMO y las fracturas osteoporóticas, aunque con resultados dispares. Se ha observado un efecto protector de las estatinas sobre el hueso en distintos estudios de casos y controles^{198,199,200}, y en varios estudios de cohortes^{201,202}. Sin embargo, los datos procedentes de ensayos aleatorios controlados (*post hoc*)^{203,204} y otros estudios observacionales²⁰⁵, no encontraron tales hallazgos. En la tabla 12 se representan los estudios más relevantes sobre la posible asociación entre el uso de estatinas y las fracturas osteoporóticas.

Por otra parte, algunos trabajos han sugerido que los bisfosfonatos, además de disminuir la resorción ósea y el riesgo de fractura, podrían frenar el proceso arteriosclerótico, debido a su efecto sobre la vía de mevalonato, implicada en la síntesis del colesterol y sobre la progresión de la inflamación y el estrés oxidativo. Aunque la mayoría de los estudios experimentales muestran una clara actividad antiaterogénica de los bisfosfonatos, los datos en humanos no son consistentes²⁰⁶. Recientemente, Celiogou et al.²⁰⁷ observaron, en un estudio de casos y controles llevado a cabo en 39 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con alendronato, que dicho fármaco se asoció con un descenso de los niveles séricos de LDL-C y de ApoB, a los seis y doce meses del inicio del tratamiento, y con un

incremento de las concentraciones séricas de HDL-C (a los 6 meses) y ApoA1 (a los 6 y 12 meses). Sin embargo, otros estudios recientes no han objetivado este efecto hipolipemiante del alendronato en mujeres con osteoporosis posmenopáusica²⁰⁸.

Koshiyama et al.²⁰⁹, evidenciaron en 57 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y osteopenia, una disminución del IMC a los 12 meses del inicio del tratamiento cíclico con etidronato. Guney et al.²¹⁰, en un análisis de 49 mujeres con osteoporosis y dislipemia, observaron una reducción de las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y LDL-C a los 6 meses del inicio del tratamiento con alendronato. Otro estudio realizado por Adami et al.²¹¹ con neridronato endovenoso, mostró una reducción del LDL-C, que se siguió de un aumento del HDL-C, del cociente HDL-C/LDL-C y de la relación ApoA-I/Apo B. Los principales estudios que han analizado la acción hipolipemiante de los bisfosfonatos se resumen en la tabla 13.

Podemos concluir que la relación entre la osteoporosis y la dislipemia va más allá de la mera presencia de factores de riesgo conjuntos, y que probablemente estén implicados mecanismos patogénicos comunes que favorezcan el desarrollo de ambas enfermedades. A pesar de que los resultados obtenidos en los trabajos realizados hasta el momento no arrojan resultados definitivos, futuros estudios deberán establecer la magnitud de esta relación y quizás dianas terapéuticas comunes para ambas enfermedades.

Tabla 12. Principales estudios que relacionan el uso de estatinas y el riesgo de fractura.

Autor ^{Ref.}	Población	Estudio	Casos	Controles	Tratamiento	Resultados (OR con IC 95%) tras ajustes
<ul style="list-style-type: none"> • Meier et al.¹⁹⁸ 	<p>♂ y ♀ 50-89 años (Gran Bretaña) N=27319, media de edad: 77/76 años</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>3940 sujetos con fractura ósea previa en cualquier localización</p>	<p>23379 sujetos sin antecedente de fractura</p>	<p>Estatinas, fibratos, otros hipolipemiantes</p>	<p>↓riesgo fracturas con estatinas (OR 0,55; 0,44-0,69) No efectos con otros hipolipemiantes (OR 0,87; 0,7-1,08)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Wang et al.¹⁹⁷ 	<p>♂ y ♀ > 65 años (EEUU) N=6110, media de edad: 82/82 años</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>1222 sujetos con fractura de cadera</p>	<p>4888 sujetos sin fractura</p>	<p>Estatinas</p>	<p>↓riesgo de fractura de cadera (OR 0,29; 0,10-0,81) ↓riesgo de fractura de cadera (OR 0,50; 0,4-0,76) ↓riesgo de fractura de cadera (OR 0,57; 0,40- 0,82)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Chan et al.¹⁹⁹ 	<p>♀ >60 años (EEUU) N=3675, media de edad: 77/76 años</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>928 ♀ con fractura en cualquier localización</p>	<p>2747♀ sin fractura</p>	<p>Estatinas</p>	<p>♀ ≥ 13 dispensaciones farmacológicas de estatinas: ↓riesgo de fractura 52% (OR 0,48; 0,27-0,83). ♀ < 13 dispensaciones: no efecto</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Ray et al.²⁰¹ 	<p>♂ y ♀ con edad media de 62 años (EEUU) N=34584, media de edad: 62/62 años</p>	<p>Estudio retrospectivo Cohorte Programa Medicaid de Tennessee</p>	<p>12506 sujetos con estatinas, 4798 sujetos con otros hipolipemiantes 17280 sujetos sin tto hipolipemiante</p>		<p>Estatinas, otros hipolipemiantes</p>	<p>RR en sujetos con uso de estatinas: 0,62 (0,45-0,85) RR uso otros hipolipemiantes:0,44 (0,26-0,95) Estatinas no son mejores que otros hipolipemiantes en ↓riesgo de fractura.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Scranton et al.²¹² 	<p>♂ y ♀ >65 años (1998-2001) en EEUU N=91052, media de edad: 65/59 años</p>	<p>Estudio retrospectivo Cohorte de Población Veterana de EEUU</p>	<p>86731 ♂ y 4321♀ (28063 en tto con estatinas, 2195 en otro tto hipolipemiante) Riesgo de fx determinado por diagnostico previo/prescripciones calcio o bisfosfonatos</p>		<p>Estatinas, otros hipolipemiantes</p>	<p>↓riesgo de fractura en 36% (OR 0,64; 0,58-0,72) en sujetos con tto con estatinas en comparación con otros hipolipemiantes (32%, OR 0,67; 0,50- 0,91)</p>

Tabla 12. Principales estudios que analizan el uso de estatinas y el riesgo de fractura.

Autor ^{Ref.}	Población	Estudio	Sujetos	Tratamiento	Resultados (OR con IC 95%) tras ajustes
<ul style="list-style-type: none"> • Bauer et al.²¹³ 	<p>8 estudios observacionales (4 estudios prospectivos (SOF, FIT, HERS, Rotterdam)) 2 ensayos clínicos</p>	Metanálisis	<p>SOF: N=9704♀, edad media 75/77 años, casos=1083, seguimiento 4 años FIT: N=6459♀, edad media 69/69 años, casos=1241, seguimiento 3,6 años HERS: N=2763♀, edad media 66/67 años, casos=271, seguimiento 4,5 años Rotterdam: N=4878♀, edad media 66/72 años, casos=726, seguimiento 5,3 años</p>	Estatinas	<p>Estudios observacionales: usuarios estatinas para fractura de cadera: OR 0,43 (0,25-0,75) y fractura no vertebral: 0,69 (0,55-0,88) Ensayos clínicos: uso de estatinas para fractura de cadera: OR 0,87 (0,48-1,58) y fractura no vertebral: OR 1,02 (0,83-1,26)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Toh et al.²¹⁴ 	<p>Base de datos: Medline, Embase y Cochrane N=522.507 sujetos</p>	<p>Metanálisis: 15 artículos (6 estudios de casos-controles, 8 cohortes (6 prospectivas, 2 retrospectivas), 4 análisis <i>post hoc</i> de ensayos aleatorios controlados)</p>	<p>N=522507 sujetos, con 109.919 fracturas incluidas en el análisis</p>	Estatinas	<p>↓ riesgo de fractura OR=0,77; 0,66-0,90 [uso de estatinas vs.. no uso] El efecto protector de estatinas se halló en estudios de casos-controles (OR=0,62; 0,45-0,85) y en estudios de cohortes (OR=0,77; 0,59-1,00), no en ensayos clínicos aleatorizados. ↓ riesgo de fractura de cadera: OR=0,58 (0,46-0,74), columna vertebral: OR=0,65 (0,48-0,88), otras localizaciones: OR=0,77 (0,6-1,00) Las evidencias no apoyan uso de estatinas en la prevención de fracturas: falta de asociación en ensayos clínicos, heterogeneidad en los estudios observacionales, factores de confusión y posibles sesgos de publicación.</p>

Tabla 13. Principales estudios que analizan el efecto hipolipemiante de los bisfosfonatos.

Autor ^{Ref.}	Población	Estudio	Casos	Controles	Tratamiento	Resultados
• Celiloglu et al. ²⁰⁷	72♀ (52/51años) Seguimiento: 1 año	Prospectivo	39♀ con osteoporosis en tto con alendronato	33♀ sin tto	Alendronato 70 mg/semana	Efecto positivo de alendronato en cociente ApoB/ApoAI (p<0,01); ↓reducción de grosor intima-media de carótida al año del inicio del tratamiento (p<0,05)
• Guney et al. ²¹⁰	49♀ posmenopáusicas (54 años), Seguimiento: 6 meses	Prospectivo	49♀ con osteoporosis y dislipemia		Alendronato 10 mg/día	↓ CT, triglicéridos y LDL-C. No diferencias significativas en HDL-C, ApoA1 ni Apo B
• Adami et al. ²¹¹	87♀ posmenopáusicas (53-72 años) Seguimiento: 1 año	Casos y controles	44♀ con osteoporosis en tto. con neridronato	43♀ sin tto	Neridronato 50 mg/2 meses	↑HDL-C en 17-18% a los 12 meses (p<0,0001); ↑24% HDL-C/LDL-C a los 12 meses (p<0,01); ↑ApoAI/ApoB (p<0,001); ↓LDL-C a los 4, 8 y 10 meses (p<0,05)
• Iwamoto et al. ²¹⁵	121♀ posmenopáusicas, (69 años) Seguimiento: 1 año	Prospectivo	61♀ con osteoporosis en tto con alendronato	61♀ con osteoporosis en tto con raloxifeno	Alendronato 5 mg/día	No diferencias en el perfil lipídico del grupo en tratamiento con alendronato

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

II.1. JUSTIFICACIÓN

Como hemos comentado, la arteriosclerosis y la osteoporosis son dos enfermedades crónicas con elevada prevalencia, que afectan a poblaciones de edades superponibles y que siguen un curso clínico asintomático hasta que se desarrollan las principales complicaciones que conllevan, la enfermedad vascular y la fractura.

La magnitud del problema de salud pública relacionado con ambos procesos ha sido ampliamente documentada en la literatura médica en los últimos años, y de hecho, recientemente se ha sugerido la existencia de mecanismos patogénicos conjuntos^{4,10,58,136,137,138,140,141}.

Esta base patogénica común a la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, es la arteriosclerosis, un proceso de naturaleza multifactorial, en cuyo origen se implican múltiples factores de riesgo. La dislipemia es uno de los más importantes en la génesis y desarrollo de la ECV, que continúa siendo la primera causa de muerte en los países occidentales¹⁰. La magnitud de esta entidad se puede entender recordando en este punto algunos números concretos. Así, el 18% de la población española de entre 35 y 64 años presenta niveles séricos de colesterol mayores o iguales a 250 mg/dl, y un 58% superiores a 200 mg/dl^{10,11}. Sin embargo, dado que la dislipemia es un proceso asintomático, está claramente infradiagnosticado y, es más, un alto porcentaje de los sujetos que conocen que tienen cifras elevadas de colesterol, no reciben ni tratamiento dietético ni fármacos hipolipemiantes^{11,14}.

Por otro lado, la osteoporosis es una enfermedad sistémica que conlleva una elevada morbimortalidad, y que, como hemos comentado, provoca aproximadamente 1,7 millones de fracturas de cadera anuales, cuya incidencia, según estimaciones recientes, podría cuadruplicarse antes del año 2050, constituyendo un problema de salud de primera magnitud para la población mundial^{61,62,64}.

Sin embargo, y a la luz de la literatura revisada, no está bien definida la existencia o no de una asociación entre el metabolismo mineral óseo y el lipídico, y los datos disponibles son cuando menos contradictorios. De acuerdo con ello, hemos desarrollado este trabajo, con la finalidad de analizar las posibles asociaciones entre el metabolismo lipídico y el metabolismo óseo, con el objetivo de mejorar el conocimiento de la relación entre la dislipemia y la osteoporosis como enfermedades de elevada prevalencia poblacional. Pensamos que esto podría tener un impacto clínico relevante que ayudaría a priorizar intervenciones sobre los factores de riesgo de ambos procesos.

II.2. HIPÓTESIS

De acuerdo con lo expuesto, pensamos que los diferentes parámetros lipídicos y sus alteraciones, en especial la hipercolesterolemia, podrían estar relacionados con alguno de los parámetros del metabolismo óseo, fundamentalmente la densidad mineral ósea, las hormonas calciotropas y los marcadores de remodelado óseo.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Analizar la asociación entre diversos parámetros del metabolismo lipídico con diferentes aspectos del metabolismo óseo, en mujeres posmenopáusicas y varones de 50 o más años, en un estudio transversal basado en una cohorte prospectiva poblacional: la Cohorte Camargo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar la asociación de los niveles de lípidos séricos y de varios índices aterogénicos con diferentes parámetros del metabolismo óseo en esta población.
2. Analizar en los sujetos con y sin hipercolesterolemia los siguientes aspectos:
 - a). Densidad Mineral Ósea (DMO) medida mediante absorciometría radiológica dual (DXA) y ultrasonidos cuantitativos de calcáneo (QUS).
 - b). Hormonas calciotropas y marcadores de remodelación ósea (MRO).
 - c). Prevalencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.
3. Analizar todos los aspectos anteriormente señalados, en los individuos con y sin hipertrigliceridemia.

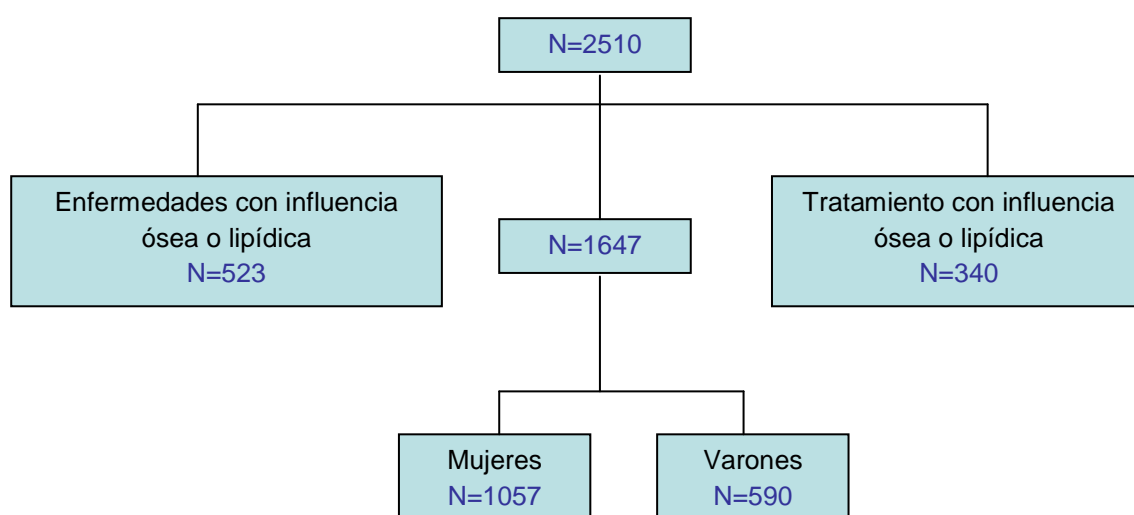
IV. PACIENTES Y MÉTODOS

IV.1. Pacientes y métodos.

IV.1.1. Diseño de estudio y participantes.

Se incluyeron en el estudio 1.647 sujetos (1.057 mujeres y 590 varones) de una muestra inicial de 2.510 individuos (1.685 mujeres y 825 varones), que forman parte de un estudio poblacional realizado en mujeres posmenopáusicas y varones mayores de 50 años atendidos en el Centro de Salud de Camargo, Cantabria (figura 24).

Figura 24. Diagrama de flujo con los sujetos analizados en el presente trabajo.



La Cohorte de Camargo es un estudio prospectivo, de base poblacional, diseñado para evaluar la prevalencia de enfermedades metabólicas óseas, la de fracturas y factores de riesgo de osteoporosis, y la de fracturas por fragilidad, en mujeres posmenopáusicas y varones de más de 50 años. Los pacientes incluidos en la Cohorte fueron seleccionados de entre la población de Camargo, una comunidad de más de 30.000 habitantes, con una proporción mayor del 95% perteneciente a la

raza blanca, y con una distribución por sexo, edad y nivel socioeconómico similares a las de la población de Cantabria¹⁵⁹, en el período de tiempo comprendido entre febrero de 2006 y febrero de 2010. Los pacientes fueron incluidos en el estudio a medida que acudían a consulta médica de atención primaria, mediante un muestreo no probabilístico consecutivo, habiendo sido elegidos los cupos pertenecientes a 8 médicos de familia del centro de Salud de Camargo. A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión (mujeres posmenopáusicas o varones de 50 o más años con movilidad adecuada para realizar estudio radiológico y DXA) se les ofreció participar en el estudio y se les informó del objetivo del mismo. Los que decidieron formar parte del estudio, leían y firmaban un consentimiento informado antes de ser incluidos en el mismo (anexo 1). En el proyecto han participado médicos de familia del Centro de Salud Camargo y especialistas de la Unidad de Metabolismo Óseo y Mineral del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Cantabria.

En la visita inicial, a los sujetos participantes en el estudio se les realizó una encuesta clínico-epidemiológica por su médico de familia (anexo 2), recogiendo datos relacionados con los principales factores de riesgo de osteoporosis y fracturas, utilizando un cuestionario estructurado con inclusión de la edad, la raza, la edad de menarquia, la edad de menopausia, el tipo de menopausia, los antecedentes personales de fractura en edad adulta (> 40 años), la historia familiar de fracturas, el consumo de tabaco, el de productos lácteos, la ingesta de café, la ingesta de alcohol, el ejercicio físico, el número de caídas en el último año, la presencia de enfermedades crónicas asociadas (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, urolitiasis, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, entre otras) y el consumo presente o pasado de medicamentos con influencia ósea. Asimismo, se les realizó un estudio

antropométrico (peso, talla, envergadura, distancia occipucio-pared, distancia pelvis-última costilla y perímetro abdominal). Con posterioridad a esta primera visita, se les realizó un estudio radiológico simple de columna torácica y lumbar, una densitometría ósea y un examen sanguíneo que incluyó una bioquímica básica (las determinaciones de calcio, albúmina, fósforo y fosfatasa alcalina) y un panel de metabolismo óseo que incluyó niveles séricos de 25OHD, PTHi, PINP y β CTX (como marcadores de formación y resorción, respectivamente).

El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (kg) entre el cuadrado de la altura (m²). El perímetro abdominal fue medido en centímetros, con una cinta métrica flexible a nivel del punto medio entre el borde inferior de las costillas y la cresta ilíaca tras una espiración suave y con el cuerpo en posición erguida y los pies juntos. El consumo de calcio en productos lácteos se valoró mediante un cuestionario semicuantitativo²¹⁶. El nivel educativo se valoró en función de los años de escolarización y el tipo de estudios efectuado. En cuanto al hábito tabáquico, las personas se dividieron en fumadoras, no fumadoras o exfumadoras. Se consideró consumidores de alcohol los sujetos que ingerían más de 20 gramos diarios de alcohol. La actividad física se clasificó en tres niveles: alto (practicar algún deporte o andar durante más de seis horas a la semana), moderado (realizar las actividades básicas de la vida diaria, pasear, salir de compras, aunque sin llegar a realizar ejercicio vigoroso), o sedentaria (salir en contadas ocasiones de su domicilio o realizar vida cama-sillón).

IV.1.2. Criterios de exclusión.

Se excluyeron del estudio, aquellos sujetos con antecedentes de padecer enfermedades crónicas (diabetes tipo I, enfermedad hepática o renal, neoplasias,

artritis reumatoide, trastornos de tejido conectivo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo) o de toma de medicación que afecte al metabolismo óseo o lipídico (fibratos, estatinas, ezetimiba, ácido nicotínico, resinas de ácidos biliares, anticonvulsivantes, glitazonas, hormonas tiroideas, corticosteroides, testosterona, heparina, calcitriol, bisfosfonatos, ranelato de estroncio, calcitonina, hormona paratiroidea).

IV.1.3. Determinaciones de laboratorio.

Las muestras de sangre fueron obtenidas de la vena antecubital, tras 12 horas de ayuno, entre las 09:00 y las 10:30 horas. El suero fue dividido en alícuotas de 0,5 ml, y se almacenaron a -40°C.

IV.1.3.1. Determinaciones generales de laboratorio:

Las determinaciones habituales de laboratorio –calcio sérico total (Ca T), fosfato, albúmina, creatinina, fosfatasa alcalina total (FAT), glucosa, colesterol total, HDL-C, LDL-C (calculado según la fórmula de Friedewald), triglicéridos - se han realizado en el laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla mediante métodos estándar automatizados en un autoanalizador ADVIA 2400 Chemistry System (Siemens). Se definió la hipercolesterolemia como una cifra de colesterol total >220 mg/dl y/o LDL-C >140 mg/dl¹⁵⁹. La hipertrigliceridemia fue definida como una concentración sérica de triglicéridos >150 mg/dl¹⁵⁹. Las determinaciones de calcio total se corrigieron por la concentración de albúmina²¹⁷. El índice del filtrado glomerular fue calculado utilizando la fórmula MDRD de cuatro variables y expresado en ml/min/1.73 m²²¹⁸.

IV.1.3.2. Determinaciones específicas de metabolismo óseo:

Las concentraciones séricas de 25(OH)D, PTHi, PINP y β -CTX, se han llevado a cabo mediante un método automatizado de electroquimioluminiscencia (ECLIA) (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Alemania)¹⁵⁹.

El Elecsys 2010 (figura 25) es un sistema de análisis inmunológico totalmente automatizado, que se basa en la detección por electroquimioluminiscencia de distintos analitos.

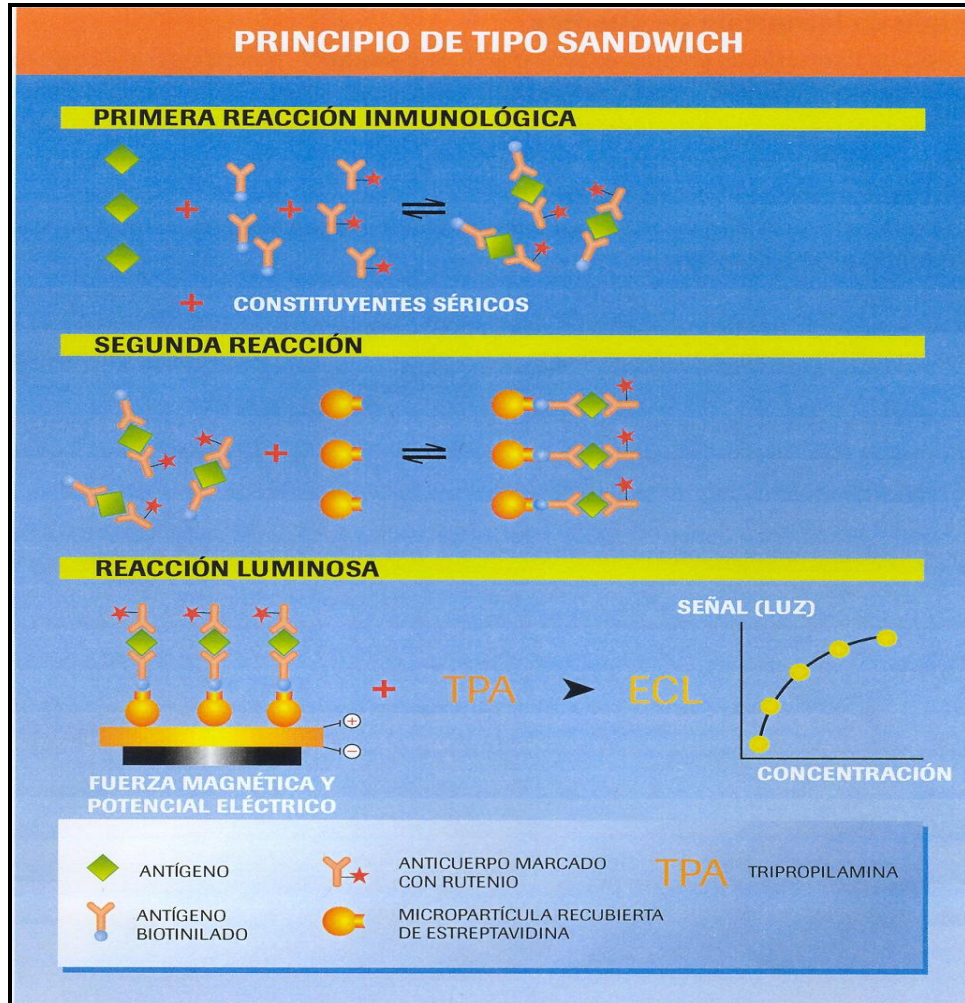
Figura 25. *Elecsys 2010.*



Este método de detección está basado en la interacción entre un quelato de rutenio (trisbipiridil-rutenio) y tripropilamina sobre la superficie de un electrodo de platino. El quelato de rutenio produce sales altamente estables que pueden acoplarse fácilmente a muchas especies biológicamente interesantes como proteínas, haptenos, péptidos y ácidos nucleicos. Para desencadenar una reacción electroquimioluminiscente no se requiere más que una simple excitación eléctrica. A continuación, la emisión de luz se mide con un fotomultiplicador situado por encima de la célula de excitación (figura 26).

En líneas generales, las determinaciones de los distintos analitos se basan en el principio de ensayo tipo sándwich, en el que un anticuerpo monoclonal biotilnado reacciona con una parte de la molécula que queremos medir, y otro anticuerpo marcado con rutenio reacciona con otra parte de dicha molécula. En una segunda incubación, se incorporan micropartículas recubiertas de estreptavidina. El complejo analito-anticuerpo biotilnado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. Posteriormente, la mezcla de la reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente a través de un lavado, añadiéndose posteriormente tripropilamina. Al aplicar una corriente eléctrica definida, se produce una reacción quimioluminiscente, cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración.

Figura 26. Fundamento del método de electroquimioluminiscencia.



- **Determinación del PINP**

El método es un ensayo de tipo sándwich en un solo paso basado en la tecnología de estreptavidina-biotina a la que ya nos hemos referido. El anticuerpo biotilado es un anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra PINP purificado, obtenido a partir de líquido amniótico humano. Un segundo complejo de rutenio-anticuerpo monoclonal de ratón se dirige contra otra zona de la molécula de PINP. Este test mide el PINP total. Es decir, tanto las formas triméricas (liberadas al torrente

sanguíneo durante la formación del colágeno tipo I) como las formas monoméricas que aparecen tras la degradación del mismo.

El límite de detección del PINP fue de 5 ng/ml, el rango de referencia 15-78 ng/ml y los coeficientes de variación (CV) intraensayo e interensayo del 3,9% y del 4,1% respectivamente.

- **Determinación del β -CTX**

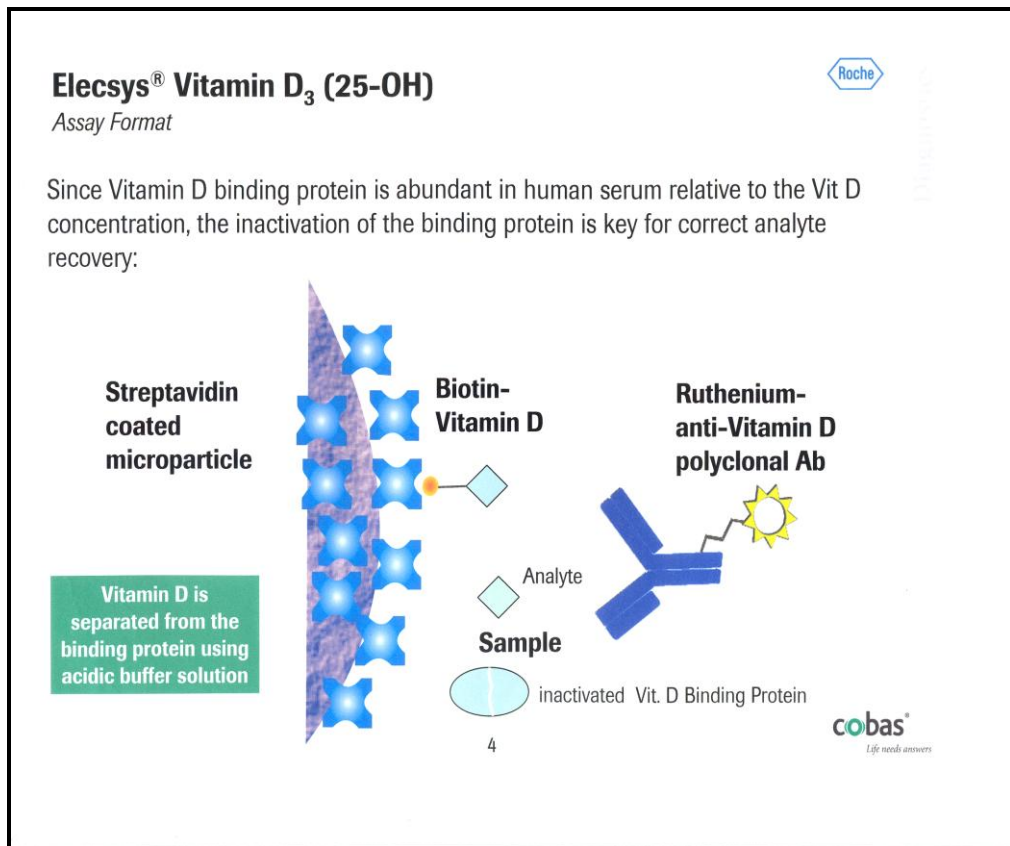
Es también un ensayo tipo sándwich que utiliza dos anticuerpos monoclonales de ratón que reconocen los octapéptidos lineales β -8AA (EKAHD- β -GGR). El β -CTX presentó un límite de detección de 0,01 ng/ml, situándose el rango de referencia entre 0,112 y 1,018, con unos CV intra e interensayo del 4,2% y del 4,7% respectivamente.

- **Determinación de la 25(OH)D**

La determinación de los niveles de vitamina D se realiza con un anticuerpo policlonal de oveja dirigido contra la 25(OH)D₃. El ensayo es un poco diferente a los anteriores, dado que en primer lugar debe llevarse a cabo un proceso de extracción con ácido para separar el 25OHD₃ de su proteína fijadora (DBP: Vitamin D Binding Protein). Posteriormente se realiza una primera incubación en la que el 25(OH)D₃ de la muestra compete con la vitamina D marcada con biotina en el complejo contenido en uno de los reactivos (vitamina D-biotina/anticuerpo policlonal específico anti-25(OH)D₃ marcado con rutenio), de manera que la cantidad restante del complejo guarda relación con la concentración del analito en la muestra (figura 27).

Con este método, los CV intra e interensayo del 25(OH)D fueron del 5% y del 7,5%, respectivamente, siendo el límite de detección de 4 ng/ml.

Figura 27. Esquema de la técnica utilizada para valorar las concentraciones de 25(OH)D. (Proporcionado por Roche diagnostic).



- **Determinación de la PTHi**

El método para determinar la PTH intacta (PTHi) utiliza también el principio de ensayo sándwich, en el que el anticuerpo de ratón biotilado reacciona con el fragmento N-terminal (1-37) y el segundo anticuerpo marcado con rutenio, con el fragmento C-terminal (38-84). Los anticuerpos utilizados en este test reaccionan con epítotes en las regiones de los aminoácidos 26-32 y 37-42. El límite de detección de la PTH se situó en 6 pg/ml, oscilando el rango de la normalidad entre 15 y 65 pg/ml, siendo los CV intra e interensayo del 3,4% y del 5,9% respectivamente.

IV.1.4. Valoración de la densidad mineral ósea (DMO).

IV.1.4.1. Densitometría ósea.

La DMO fue determinada mediante DXA (Hologic QDR 4500, Bedford, MA, USA) a nivel de la columna vertebral (L2-L4), cuello femoral (CF), y cadera total (CT). La precisión in vivo fue de 0.4-1.5% en los diferentes lugares de medición. Los resultados fueron expresados en gramos por centímetro cuadrado (g/cm²) y T-score (definida como el número de desviaciones estándar [DEs] por debajo del valor medio en mujeres y hombres jóvenes), y Z-score (definida como el número de DEs por debajo del valor medio en mujeres y hombres de la misma edad). Los índices T y Z se calculan usando la base de datos de referencia del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) para las mediciones de la cadera⁷⁴. El control de calidad fue realizado según los estándares habituales²¹⁹.

IV.1.4.2. Estudio ultrasonográfico (QUS).

Las mediciones de QUS del calcáneo se realizaron utilizando el Sonómetro Clínico Sahara (Hologic, Bedford, MA, USA). El dispositivo Sahara mide la atenuación del sonido de banda ancha (BUA), expresado en dB/MHz y la velocidad de sonido (SOS), medido en m/s, en determinados sitios de interés en la zona media del calcáneo derecho. Los valores de BUA y SOS se combinaron para proporcionar el “índice cuantitativo de ultrasonido” (QUI), según la fórmula: $QUI = 0.41 * (BUA + SOS) - 571$. La población de referencia (NHANES III) ha sido descrita previamente^{220,221}, y arroja resultados similares para la aplicación de valores normativos de las mujeres españolas para el mismo dispositivo²²². El control de calidad se realizó mediante el análisis proporcionado por el fabricante, previo a la realización de las mediciones.

IV.1.4.3. Identificación de las fracturas vertebrales y no vertebrales.

Las radiografías de columna dorso-lumbar se obtuvieron en la primera visita. Las radiografías torácicas se han centrado en la vértebra T7, y las lumbares en la L3. Las fracturas vertebrales se identificaron según el método semicuantitativo de Genant¹¹². La altura anterior, media y posterior de cada vértebra se comparó con las demás. La reducción de la misma entre un 20 al 25% se consideró como grado 1; entre 25 y 40% grado 2; y superior al 40% grado 3. Las radiografías fueron revisadas por uno de los investigadores, experto en osteoporosis, y ciego a otros datos clínicos de los sujetos estudiados. Las fracturas no vertebrales clínicas no relacionadas con traumatismos graves, fueron recogidas mediante un cuestionario, y posteriormente confirmadas mediante el examen de la historia clínica o el informe radiológico.

IV.2. Variables del estudio

Las variables que se consideraron en el estudio han sido:

- **Variables demográficas:**
 - Edad: variable cuantitativa (años).
 - Sexo: variable cualitativa dicotómica (1; varón, 2; mujer).
- **Variables antropométricas:**
 - Peso: variable cuantitativa (Kg).
 - Talla: variable cuantitativa (cm).
 - Índice de masa corporal (IMC): variable cuantitativa (kg/m²).
- **Variables clínicas:**
 - Tratamiento con estrógenos: variable cualitativa (1; sí, 2; no). N° de meses de tratamiento: variable cuantitativa.
 - Menarquia: variable cuantitativa (años).
 - Menopausia: variable cualitativa dicotómica (1; sí, 2; no).
 - Edad de menopausia: variable cuantitativa (años).
 - Años de menopausia: variable cuantitativa.
 - Fractura previa por fragilidad (delimitada como fractura en sujetos >40 años y sin traumatismo que lo justifique): variable cualitativa (1; sí, 2; no).
 - Tabaquismo: variable cualitativa (1; sí, 2; no - no fumador en el momento del estudio o hasta menos de 2 años antes -, 3; exfumador - 2 ó más años sin fumar).

- Consumo de alcohol: variable cualitativa (1; sí, 2; no). Gramos/día: variable cuantitativa.
- Consumo de café: variable cualitativa (1; sí, 2; no). Nº tazas/día: variable cuantitativa.
- Actividad física: variable semicuantitativa (1; sedentarismo/cama-sillón, 2; actividad moderada/actividad normal sin realización habitual de deporte, 3; actividad intensa/práctica habitual de deporte).
- Ingesta diaria de calcio en productos lácteos: variable cuantitativa (mg/día).
- Consumo de fármacos con influencia ósea: variable cualitativa (1; sí, 2; no).
- Enfermedades generales comunes con influencia ósea: variable cualitativa (1; sí, 2; no).
- Número de enfermedades: variable cuantitativa.
- **Variables densitométricas:**
 - DMO en columna lumbar (L2-L4): variable cuantitativa (g/cm²). Valorada como índices T o Z: variables cuantitativas.
 - DMO en cuello de fémur: variable cuantitativa (g/cm²). Valorada como índices T o Z: variables cuantitativas.
 - DMO en cadera total: variable cuantitativa (g/cm²). Valorada como índices T o Z: variables cuantitativas.

- **Variables de ultrasonidos cuantitativos (QUS):**
 - Velocidad de transmisión de sonido (SOS): variable cuantitativa (m/sg).
 - Pendiente de atenuación de ultrasonido (BUA): variable cuantitativa (dB/MHz).
 - Índice QUI: variable cuantitativa.

IV.3. Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar ($m \pm DE$), mediana e intervalo intercuartílico o porcentajes, según corresponda. Los parámetros de laboratorio con distribución no normal, se han transformado logarítmicamente antes del análisis. Se empleó el Test t-Student o la U de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre los grupos de variables continuas, y el test de χ^2 para las variables categóricas. Para comparar las asociaciones entre el perfil lipídico y DMO se ha empleado el coeficiente de correlación de Pearson. Se reevaluó la relación entre ellos mediante el análisis de correlación parcial tras el ajuste por los posibles factores de confusión. La asociación entre los niveles de lípidos séricos y lugares específicos de DMO se analizó mediante regresión lineal ajustada por edad, índice de masa corporal (IMC), y otras covariables. El modelo lineal general se ha empleado para comparar la DMO específica de los participantes con o sin hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, ajustando por la edad, el IMC, los años de menopausia (en el caso de las mujeres), el consumo de tabaco y alcohol, la ingesta de calcio, el filtrado glomerular, el ejercicio físico, y los antecedentes familiares de fractura de cadera. Adicionalmente se consideró también el ajuste por la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y por los niveles séricos de LDL-C. Se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariable para la determinación de la influencia de los parámetros lipídicos y la prevalencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Todos los análisis se han llevado a cabo mediante el programa estadístico SPSS 15.0. (Chicago, IL).

V.RESULTADOS

Vamos a sistematizar los resultados en tres grandes apartados.

Iniciaremos ésta sección con las características basales de la población y posteriormente, revisaremos la relación de los parámetros lipídicos y el metabolismo óseo (DMO, QUS, MRO y hormonas calciotropas y prevalencia de fracturas vertebrales y no vertebrales).

En un segundo apartado analizaremos la asociación de los parámetros lipídicos y de metabolismo óseo en pacientes con y sin hipercolesterolemia. Finalmente, estudiaremos la misma relación en los pacientes con y sin hipertrigliceridemia.

V.1. Descripción general de la población.

La población del estudio estaba constituida por 2.510 sujetos inicialmente incluidos en el estudio preliminar (1.685 mujeres y 825 varones). Se excluyó a 863 individuos según los criterios mencionados en el apartado IV.1.2. (tablas 14 y 15), por lo que la población final estudiada incluyó a 1.647 sujetos (1.057 mujeres y 590 varones).

Tabla 14. *Enfermedades que fueron motivo de exclusión del estudio.*

Enfermedad	n
Diabetes tipo I	60
Neoplasias activas	68
Hepatopatía crónica	96
Insuficiencia renal crónica (creatinina >1,7mg/dl)	39
Hipertiroidismo e hipotiroidismo	30
Artritis reumatoide	21
Hiperparatiroidismo	12
Conectivopatías	9
Hipogonadismo	5
Total	340

Tabla 15. *Tratamientos que fueron motivo de exclusión del estudio.*

Fármacos	n
Hipolipemiantes	318
Bisfosfonatos	95
Hormona tiroidea	41
Raloxifeno	24
Anticomiciales	23
Ranelato de estroncio	8
Corticosteroides orales	7
Testosterona	4
Heparina	3
Total	523

Las características basales de los pacientes del estudio, se reflejan en las tablas 16, 17, 18 y 19.

Podemos observar que existen lógicas diferencias en cuanto a la demografía y la antropometría de la población distribuida por sexo, al igual que en lo referente a las características clínicas e higiénico-dietéticas. El nivel educativo de los sujetos fue similar en ambos sexos.

RESULTADOS

Cabe destacar las diferencias observadas en diagnóstico y tratamiento previos de la osteoporosis entre ambos sexos. La ingesta de calcio fue significativamente mayor en mujeres respecto a los varones.

Tabla 16. Características demográficas y antropométricas de la población.

Parámetro	Total (n=1647)	Varones (n=590)	Mujeres (n=1057)	p
Edad (años)	63±9	64±9	62±9	<0,0001
Peso (kg)	74±14	82±12	69±10	<0.0001
Talla (cm)	160±9	168±6	156±6	<0.0001
IMC (Kg/m ²)	28,7±4,5	28,9±3,5	28,5±4,9	0,02
Perímetro de cintura (cm)	97,1±12,4	101,3±9,5	94,4±13,2	<0,0001
Envergadura (cm)	163,2±10,9	172,8±8,5	157,9±8,1	<0,0001

Los valores se expresan como media ± DE.

RESULTADOS

Tabla 17. Características clínicas, higiénico-dietéticas y nivel educativo de la población de estudio.

Parámetro	Total (n=1647)	Varones (n=590)	Mujeres (n=1057)	p
Antecedentes familiares de fracturas (%)	16	12	18	0,002
Diagnóstico previo de OP (%)	2	0,2	3	<0,0001
Tratamiento previo de OP (%)	2,4	0,2	4	<0,0001
Anexectomía bilateral (%)	-	-	8	-
Ingesta de calcio (mg/día)*	950 [750-1150]	800[650-1050]	1000 [800-1200]	<0,0001
Edad de la menarquía (años)	-	-	13±2	-
Edad de la menopausia (años)	-	-	49±5	-
Consumo de alcohol (g/día)	12[0-25]	24[12-48]	0[0-12]	<0,0001
Consumo de tabaco (cig/día)	7[0-20]	15[1-30]	3[0-15]	<0,0001
Consumo de café (tazas/día)	2[1-2]	1[1-2]	2[1-2]	0,1
Educación (años)	8 [8-10]	8 [8-10]	8 [8-8]	0,06
Fumadores (%)	15	18	13	0,01
Alcohol (%)	26	50	13	<0,0001
Capacidad de levantarse de la silla (sí, %)	95	95	89	0,4
Ejercicio (%)				
-Sedentario	2	0,3	3	0,01
-Moderado	43	32	49	<0,0001
-Alto	55	67	48	<0,0001

* Representa los mg/día de calcio ingeridos en productos lácteos + 350 mg.

RESULTADOS

Respecto a la presencia de enfermedades crónicas prevalentes, se puede observar un mayor porcentaje de hipertensión, diabetes mellitus tipo II, cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en varones (tabla 18).

Tabla 18. *Presencia de enfermedades crónicas en la población de estudio.*

Parámetro	Total (n=1647)	Varones (n=590)	Mujeres (n=1057)	p
Hipertensión (%)	41	45	38	0,005
Diabetes (%)	9	13	6	<0,0001
Cardiopatía isquémica (%)	2	4,2	1	<0,0001
ACVA (%)	2	2	1	0,7
Urolitiasis (%)	16	20	13	0,001
Fibromialgia (%)	1	0,5	2	0,06
Parkinson (%)	1	1	1	0,9
Demencia (%)	1	1	1	0,5
Cataratas (%)	12	13	11	0,3
EPOC (%)	6	8	4	0,003

Los tratamientos farmacológicos recibidos por los sujetos del estudio, se muestran en la tabla 19. Las mujeres recibían de forma mucho más frecuente que los varones, diuréticos tiazídicos y medicación psicótropa (benzodiazepinas e ISRS).

RESULTADOS

Tabla 19. *Tratamientos farmacológicos recibidos por la población de estudio.*

Parámetro	Total (n=1647)	Varones (n=590)	Mujeres (n=1057)	p
Tiazidas (%)	21	18	23	0,02
Antiarrítmicos (%)	1	1	1	0,04
Betabloqueantes (%)	7	9	7	0,2
Antidiabéticos orales (%)	5	7	3	0,001
Benzodiacepinas (%)	20	9	26	<0,0001
ISRS (%)	11	5	14	<0,0001
IBP (%)	16	15	17	0,02

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

V.2. Parámetros de laboratorio generales y de metabolismo óseo.

Los parámetros de laboratorio de la población estudiada, incluidas las hormonas calciotropas y los marcadores de recambio óseo, se describen en las tablas 20 y 21. No hubo diferencias significativas en los niveles séricos de vitamina D ni PTHi. Sin embargo, como cabría esperar, los valores de los MRO fueron mayores en las mujeres que en los varones.

Tabla 20. Variables de laboratorio de la población de estudio.

Parámetro	Total (n=1647)	Varones (n=590)	Mujeres (n=1057)	p
Glucosa (mg/dl)	95±20	99,8±23,4	92,9±17,8	<0,0001
Urea (mg/dl)	42±10	42,4±10,3	41,7±10,3	0,5
Proteínas totales (g/dl)	7,2±0,4	7,2±0,4	7,2±0,4	0,06
Albúmina (g/dl)	4,4±0,3	4,5±0,3	4,4±0,3	0,8
Calcio corregido (mg/dl)	9,1±0,3	9,1±0,3	9,2±0,3	<0,0001
Fósforo (mg/dl)	3,3±0,5	3,0±0,5	3,5±0,5	<0,0001
PCR (mg/dl)	0,2 [0,1- 0,4]	0,2 [0,1- 0,5]	0,2 [0,1- 0,4]	0,9
Leucocitos (10 ³ /uL)	6630±1746	6868±1783	6495±1712	<0,0001
Hemoglobina (g/dl)	14,2±1,3	15,2±1,2	13,6±0,9	<0,0001
Hematocrito (%)	41,9±3,7	44,7±3,4	40,3±2,9	<0,0001
Creatinina (mg/dl)	0,9±0,2	1,0±0,2	0,9±0,2	<0,0001
Fosfatasa alcalina (U/L)	71,1 ±21,1	66,9± 19,8	73,4± 21,5	<0,0001
MDRD4 (ml/min/1,73m ²)	69,5±16,9	75,2±16,6	63,38±17,2	<0,0001
Cockroft (ml/min/1,73m ²)	70,6±20,0	88,2±17,5	60,5±13,2	<0,0001

RESULTADOS

Tabla 20. Variables de laboratorio de la población de estudio.

Parámetro	Total (n=1647)	Varones (n=590)	Mujeres (n=1057)	p
Colesterol total (mg/dl)	224,3±36,0	214,4±35,6	229,8±35,0	<0,0001
LDL-C (mg/dl)	143,9±31,1	138,9±30,2	146,7±31,3	<0,0001
HDL-C (mg/dl)	56 [47-68]	49,5 [42-59]	60,0 [50-73]	<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	96 [72-130]	102 [76-141]	93,0 [70-124]	<0,0001

Tabla 21. Parámetros de laboratorio del metabolismo óseo de la población de estudio.

Parámetro	Total (n=1647)	Varones (n=590)	Mujeres (n=1057)	p
25(OH)D (ng/ml)	22,8±8,3	23,1±7,9	22,6±8,5	0,2
PTHi (pg/ml)	50,9 [40,6-63,1]	51,3 [40,5-62,9]	50,5 [40,7-63,3]	0,5
PINP (ng/ml)	42,3 [31,8-57,1]	35,1 [27,0-44,7]	46,7 [35,6-61,5]	<0,0001
β-CTX (ng/ml)	0,34 [0,23-0,48]	0,26 [0,19-0,38]	0,39 [0,27-0,52]	<0,0001

V.3. Valores densitométricos y QUS.

Se realizó estudio densitométrico mediante DXA al 99% de la población analizada, 1.632 sujetos (585 varones y 1.047 mujeres). Las determinaciones de ultrasonidos se realizaron en el 92% de los sujetos, n=1.513 pacientes (541 varones y 972 mujeres). En la tabla 22, se muestran los parámetros densitométricos en las tres localizaciones estudiadas (columna lumbar, cuello femoral y cadera total), así como los valores de los ultrasonidos cuantitativos de calcáneo en la población.

Tabla 22. Parámetros densitométricos y ultrasonográficos de la Cohorte.

Parámetro	Total (n=1632)	Varones (n=585)	Mujeres (n=1047)	p
DMO, CL (g/cm²)	0,955±0,156	1,016±0,158	0,921±0,144	<0,0001
<i>T lumbar</i>	-1,24± 1,38	-0,89± 1,45	-1,44 ±1,31	<0,0001
<i>Z lumbar</i>	0,07±1,43	-0,11 ±1,51	0,17± 1,38	<0,0001
DMO, CF (g/cm²)	0,757±0,128	0,816±0,121	0,724±0,120	<0,0001
<i>T femoral</i>	-1,02± 1,03	-0,83± 0,89	-0,13 ±1,08	<0,0001
<i>Z femoral</i>	0,27±0,99	0,24± 0,92	0,28± 1,02	0,6
DMO, CT (g/cm²)	0,894± 0,140	0,975±0,126	0,856±0,126	<0,0001
<i>T cadera</i>	-0,62± 0,99	- 0,37± 0,86	-0,76± 1,03	<0,0001
<i>Z cadera</i>	0,29±0,97	0,21± 0,89	0,34± 1,02	0,01
SOS (m/sg)	1544±40	1551±48	1540±35	<0,0001
BUA (dB/MHz)	70±23	78±25	66±19	<0,0001
QUI/Stiffness	91±26	96±30	87±22	<0,0001

RESULTADOS

La siguiente tabla muestra la distribución de la masa ósea de los participantes, en función de la presencia de osteoporosis, osteopenia o de valores de normalidad en los sitios estudiados, de acuerdo con la definición de la OMS (tabla 23). Lógicamente, observamos un mayor porcentaje de osteoporosis y osteopenia entre las mujeres en todas las localizaciones.

Tabla 23. Distribución de los pacientes respecto al estado de la DMO en las tres localizaciones estudiadas.

Localización	Total n (%)	Varones n (%)	Mujeres n (%)	p
<u>Columna lumbar</u>				
Osteoporosis*	293 (18)	73 (13)	220 (21)	<0,0001
Osteopenia	683 (42)	218 (38)	465 (45)	0,007
Normal	642 (40)	286 (50)	356 (34)	<0,0001
<u>Cuello femoral</u>				
Osteoporosis*	93 (6)	10 (2)	83 (8)	<0,0001
Osteopenia	789 (49)	258 (45)	531 (51)	0,02
Normal	46 (735)	309 (54)	426 (41)	<0,0001
<u>Cadera total</u>				
Osteoporosis*	42 (3)	2 (0,3)	40 (4)	<0,0001
Osteopenia	533 (33)	135 (23)	398 (38)	<0,0001
Normal	1042 (64)	440 (76)	602 (58)	<0,0001

*OP**, definida como un Tscore <-2,5 DE en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.

Osteopenia, definida como un T-score entre -1 y -2,5 DE.

Normalidad, definida como T-score >-1 DE.

RESULTADOS

De forma global, como se muestra en la tabla 24, se puede observar que un 20% de la población estudiada, tenía osteoporosis en cualquiera de las tres localizaciones analizadas, siendo mayor como es lógico en mujeres (24% vs. 14%). Merece la pena destacar que más de la mitad de los participantes presentaban una DMO en el rango de la osteopenia (53% de las mujeres y 51% de los varones).

Tabla 24. Clasificación de los sujetos en función del estado de la DMO global.

DMO	Total n(%)	Varones n(%)	Mujeres n(%)	p
Osteoporosis*	334 (21)	81 (14)	253 (24)	<0,0001
Osteopenia	846 (52)	296 (51)	550 (53)	<0,0001
Normal	452 (28)	208 (36)	244 (23)	<0,0001
Total	1632	585	1057	

*OP**, definida como un Tscore <-2,5 DE en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.

Osteopenia, definida como un T-score entre -1 y -2,5 DE.

Normalidad, definida como T-score >-1 DE.

En la tabla 25, se muestran los parámetros lipídicos en la población de estudio en pacientes con y sin osteoporosis. Observamos diferencias significativas en las concentraciones de HDL-C y triglicéridos en sujetos con y sin osteoporosis. En la tabla 26, resumimos los niveles de los parámetros lipídicos en varones y mujeres con y sin osteoporosis.

RESULTADOS

Tabla 25. *Parámetros lipídicos en sujetos con y sin osteoporosis.*

OSTEOPOROSIS			
Parámetro	Si (334)	No (1298)	p
Colesterol total	226±37	224±36	0,3
LDL-C	145±32	144±31	0,6
HDL-C	61±17	58±15	0,01
Triglicéridos	101±48	110±57	0,002

Tabla 26. *Parámetros lipídicos en varones y mujeres con y sin osteoporosis.*

OSTEOPOROSIS			
Parámetros	Si (334)	No (1298)	p
<u>Varones</u>	Si(81)	No (504)	
CT	213±34	215±36	0,6
LDL-C	138±30	139±31	0,8
HDL-C	52±14	52±13	0,7
Triglicéridos	111±54	117±60	0,4
<u>Mujeres</u>	Si (253)	No (794)	
CT	231±37	229±34	0,7
LDL-C	147±33	147±32	0,9
HDL-C	64±16	62±16	0,04
Triglicéridos	98±45	106±55	0,01

V.4. Prevalencia de fracturas por fragilidad.

V.4.1. Fracturas no vertebrales.

Se comunicaron 300 fracturas no vertebrales en 229 pacientes (tabla 27). Las fracturas más frecuentes fueron las del antebrazo, seguidas de las fracturas costales. Solo se registraron 8 pacientes con antecedente de fractura de cadera.

Tabla 27. *Fracturas no vertebrales prevalentes.*

Localización	Número de fracturas n (%)	Varones n (%)	Mujeres n (%)	p
Antebrazo	68 (22,7)	15 (22,1)	53(77,9)	<0,0001
Costillas	36 (12)	21 (58,3)	15 (41,7)	0,02
Peroné	27 (9)	10 (37,4)	17 (62,96)	<0,0001
Tibia	22 (7,3)	12 (54,5)	10(45,5)	0,02
Húmero	18 (6)	14 (77,8)	4 (22,2)	<0,0001
Cadera	8 (2,6)	5 (62,5)	3 (37,5)	<0,0001
Otras*	121 (40,3)	52 (42,98)	69 (57,02)	0,03
Total	300 (100)	87 (15,3)	142 (13,6)	0,4

* Otras localizaciones excluyendo huesos de cara y cráneo. El porcentaje se refiere al % de ese tipo de fractura que corresponden a cada sexo.

En la tabla 28, se muestran los parámetros lipídicos en pacientes con y sin fractura no vertebral prevalente. Observamos diferencias significativas en las concentraciones de colesterol total y HDL-C en sujetos con y sin fractura no vertebral.

Tabla 28. *Parámetros lipídicos en sujetos con y sin fractura no vertebral.*

Parámetro	FRACTURA NO VERTEBRAL		p
	Si (229)	No (1380)	
Colesterol total	220±36	225±36	0,05
LDL-C	141±32	144±31	0,1
HDL-C	55±14	59±16	0,001
Triglicéridos	113±53	108±56	0,2

En la tabla 29, resumimos los niveles de los parámetros lipídicos en varones y mujeres con y sin fractura no vertebral.

Tabla 29. *Parámetros lipídicos en varones y mujeres con y sin fractura no vertebral.*

Parámetros	FRACTURA NO VERTEBRAL		p
	Si (229)	No (1380)	
<u>Varones</u>	Si (87)	No (480)	
CT	210±35	215±36	0,3
LDL-C	136±32	139±30	0,3
HDL-C	50±12	52±13	0,2
Triglicéridos	112±52	117±61	0,4
<u>Mujeres</u>	Si (142)	No (900)	
CT	226±36	230±35	0,2
LDL-C	144±32	147±32	0,3
HDL-C	59±15	63±16	0,003
Triglicéridos	114±54	103±53	0,02

V.4.2. Fracturas vertebrales.

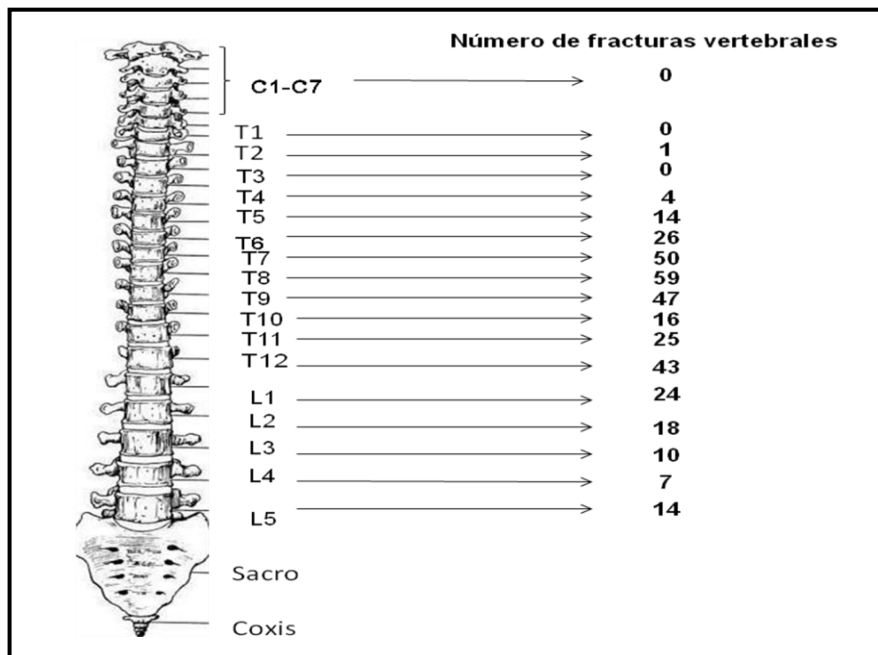
En el estudio radiológico, realizado a 1632 pacientes (1048 mujeres y 584 varones), se objetivaron 289 pacientes con fracturas vertebrales. De acuerdo con la clasificación de Genant, 215 fracturas fueron de grado I, 56 de grado II y 18 de grado III (tabla 30).

Tabla 30. *Fracturas vertebrales y su clasificación según el método semicuantitativo de Genant.*

Fracturas vertebrales	Total n (%)	Varones n (%)	Mujeres n (%)	p
Grado I	215 (13,1)	91 (15,4)	124 (11,7)	0,89
Grado II	56 (3,4)	25 (4,2)	31 (2,9)	0,65
Grado III	18 (1,1)	5 (0,8)	13 (1,2)	0,32
Población	289 (17,7)	121 (20,7)	168 (16)	0,02

En la figura 28 se representa la localización de las fracturas vertebrales, observándose el mayor número de éstas a nivel de T8, seguida de T7, T9 y T12, del total de 358 fracturas vertebrales prevalentes. En conjunto, el número de fracturas de la charnela tóraco-lumbar (T12-L1) fue de 67.

Figura 28. Localización de las fracturas vertebrales de la población de estudio.



En la tabla 31, se muestran los parámetros lipídicos en la población de estudio en pacientes con y sin fractura vertebral prevalente. No se observan diferencias significativas en los parámetros lipídicos en sujetos con y sin fractura vertebral. Al estratificar las variables por sexo, tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 31. Parámetros lipídicos en sujetos con y sin fractura vertebral.

Parámetro	FRACTURA VERTEBRAL		p
	Si (289)	No (1343)	
Colesterol total	225±35	224±36	0,6
LDL-C	145±31	143±31	0,5
HDL-C	58±15	59±16	0,4
Triglicéridos	111±60	108±55	0,3

V.5. Dislipemia y metabolismo óseo.

V.5.1. Perfil lipídico y parámetros del metabolismo óseo.

La tabla 32 refleja las correlaciones entre los parámetros lipídicos y las hormonas calciotropas y los MRO, ajustadas por edad e IMC, en la población total del estudio. Se puede observar una fuerte asociación inversa entre los niveles de HDL-C y de 25(OH)D y directa con los MRO y una relación inversa entre los triglicéridos y la vitamina D y ambos MRO.

Tabla 32. Correlaciones ajustadas por edad e IMC de las variables lipídicas y los parámetros de laboratorio del metabolismo óseo en la población total.

Parámetro	25(OH)D	PTHi	PINP	β-CTX
Colesterol total	-0,053*	-0,029	0,000	0,004
LDL-C	0,002	-0,05*	-0,011	0,003
HDL-C	-0,090***	0,060*	0,107***	0,080**
Triglicéridos	-0,059*	-0,012	-0,118***	-0,105***
Colesterol no HDL	-0,051*	-0,018	-0,052*	-0,037

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,0001$

En la tabla 33, se muestran las correlaciones entre los parámetros lipídicos estudiados y las hormonas calciotropas y MRO en varones y mujeres de la población del estudio, ajustadas por la edad y el IMC en la población total.

RESULTADOS

Tabla 33. Correlaciones ajustadas por edad e IMC de las variables lipídicas y los parámetros de laboratorio del metabolismo óseo en varones y mujeres.

Parámetro	25(OH)D	PTHi	PINP	β-CTX
<u>Varones</u>				
Colesterol total	-0,081	-0,037	-0,037	-0,031
LDL-C	-0,021	-0,056	-0,022	-0,019
HDL-C	-0,104*	0,130**	-0,019	-0,025
Triglicéridos	-0,076	-0,069	-0,069	-0,039
Colesterol no HDL	-0,046	-0,089*	-0,032	-0,023
<u>Mujeres</u>				
Colesterol total	-0,017	-0,038	-0,066*	-0,056
LDL-C	0,028	-0,056	-0,052	-0,030
HDL-C	-0,065*	0,019	0,038	0,012
Triglicéridos	-0,066*	0,023	-0,111***	-0,113***
Colesterol no HDL	0,011	-0,048	-0,085**	-0,063*

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,0001$

En la tabla 34, se muestran las correlaciones entre los parámetros lipídicos estudiados y los relativos al metabolismo mineral óseo ajustadas por la edad y el IMC en la población total. Se observó una fuerte correlación negativa entre el HDL-C y la DMO a nivel de columna lumbar, cuello femoral y cadera total, así como con el BUA.

RESULTADOS

No se objetivó relación entre otras determinaciones del perfil lipídico con los parámetros densitométricos en la población del estudio.

Tabla 34. *Correlaciones parciales entre el perfil lipídico y los parámetros densitométricos y ultrasonográficos, ajustadas por la edad y el IMC.*

Parámetros	DMO CL	DMO CF	DMO CT	SOS	BUA	QUI/Stiffness
CT	-0,43	-0,014	-0,038	-0,020	-0,050	-0,032
LDL-C	-0,017	0,016	0,007	0,006	-0,023	-0,003
HDL-C	-0,09*	-0,107**	-0,154**	-0,049	-0,073*	0,063
Triglicéridos	0,013	0,044	0,066	0,002	0,013	0,008

* $p < 0,01$ ** $p < 0,0001$

Las correlaciones parciales entre el perfil lipídico y los parámetros densitométricos, ajustados por edad e IMC, en varones y mujeres de la Cohorte de Camargo se observan en la tabla 35. No se objetiva correlación entre ellos en mujeres, mientras que en los varones existe una correlación positiva entre la DMO de cadera (cuello femoral y cadera total), y los niveles de CT y LDL-C.

RESULTADOS

Tabla 35. Correlaciones parciales entre el perfil lipídico y los parámetros densitométricos en varones y mujeres, ajustadas por la edad y el IMC.

Parámetros	DMO CL	DMO CF	DMO CT	SOS	BUA	QUI/Stiffness
<u>Varones</u>						
CT	0,052	0,102*	0,096*	0,028	0,051	0,036
LDL-C	0,047	0,095*	0,096*	0,046	0,055	0,036
HDL-C	0,018	0,030	-0,002	0,023	0,037	0,020
Triglicéridos	-0,012	-0,002	0,017	-0,039	-0,020	-0,029
<u>Mujeres</u>						
CT	-0,007	0,043	0,038	-0,008	-0,036	-0,021
LDL-C	0,001	0,049	0,049	0,003	-0,029	-0,008
HDL-C	-0,021	-0,016	-0,030	-0,021	-0,005	-0,024
Triglicéridos	<0,0001	0,033	0,047	0,017	0,001	0,015

* $p < 0,05$

Análisis de los terciles de los parámetros lipídicos y el metabolismo óseo.

Se realizó también un análisis estratificando por terciles los niveles de los parámetros lipídicos. Los distintos valores de cada tercil se presentan en la tabla 36. A continuación vamos a analizar los resultados de estos cálculos.

Tabla 36. Terciles de los parámetros lipídicos estudiados.

Parámetro lipídico	1º Tercil	2º Tercil	3º Tercil
Colesterol total (mg/dl)	<209	209-239	>239
LDL-C (mg/dl)	<130	130-157	>157
HDL-C (mg/dl)	<50	50-64	>64
Triglicéridos (mg/dl)	<80	80-115	>115

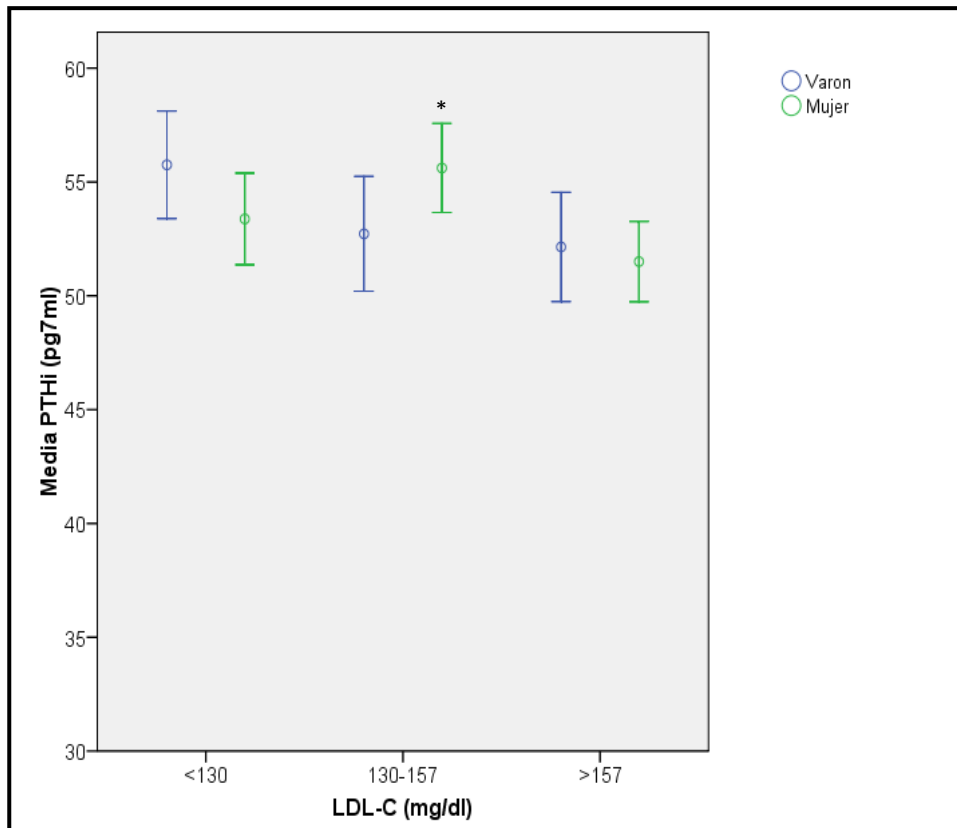
- **Terciles de los parámetros lipídicos y hormonas calciotropas:**

No se halló asociación entre los terciles de colesterol total y las hormonas calciotropas en varones. Sin embargo, en las mujeres se ha encontrado una relación entre los niveles de colesterol total y la PTHi (2º vs. 3º tercil, $p=0,03$). No hubo relación entre las concentraciones de colesterol total y la 25(OH)D.

Respecto al LDL-C, tampoco se ha evidenciado una asociación significativa con la PTHi ó la vitamina D en los varones. En las mujeres, al igual que en el caso del colesterol total, encontramos asociación significativa (figura 29) con la PTHi (2º vs. 3º tercil, $p=0,03$).

No se ha hallado relación entre los terciles de HDL-C y las hormonas calciotropas en la población del estudio.

Figura 29. Relación entre los niveles de LDL-C y los de PTHi.

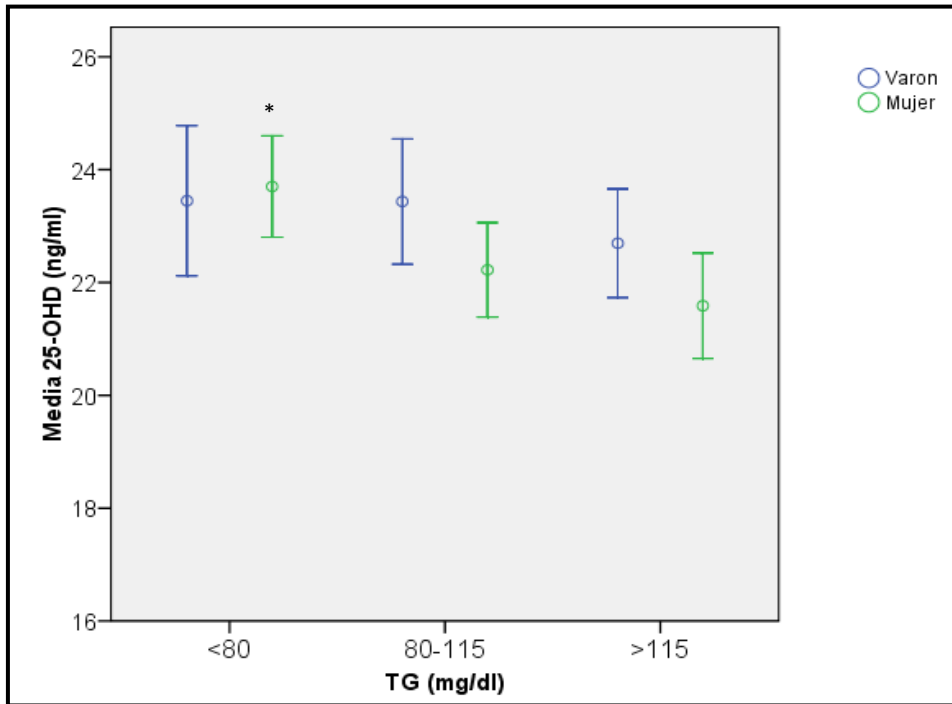


Las barras de error representan el IC 95%.

Respecto a los triglicéridos, en los varones hemos observado una relación significativa con la PTHi (2º vs. 3º tercil, $p=0,025$), no hallando asociación de éstos con la 25(OH)D. En las mujeres, encontramos relación con la 25(OH)D (1º vs. 2º tercil, $p=0,004$) y con la PTHi (1 vs. 2º, $p=0,01$; 1º vs. 3º, $p=0,016$). En las figuras 30 y 31, se representan dichas relaciones en ambos sexos.

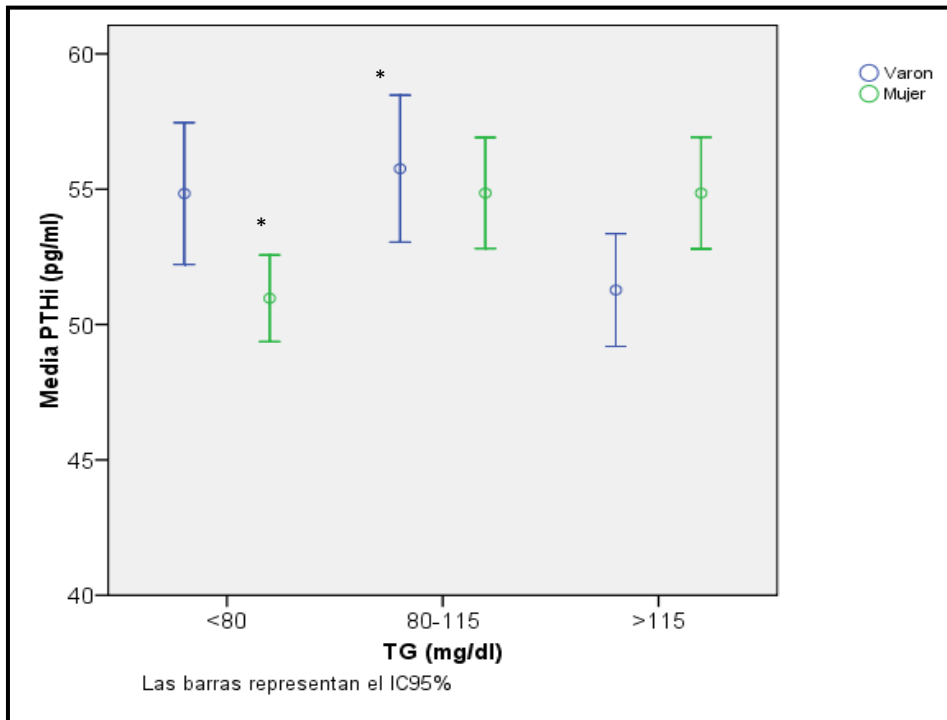
RESULTADOS

Figura 30. Relación de los niveles de triglicéridos séricos y la concentración de 25(OH)D.



Las barras de error representan el IC 95%.

Figura 31. Relación de los niveles de triglicéridos séricos (terciles) y la concentración de PTHi.



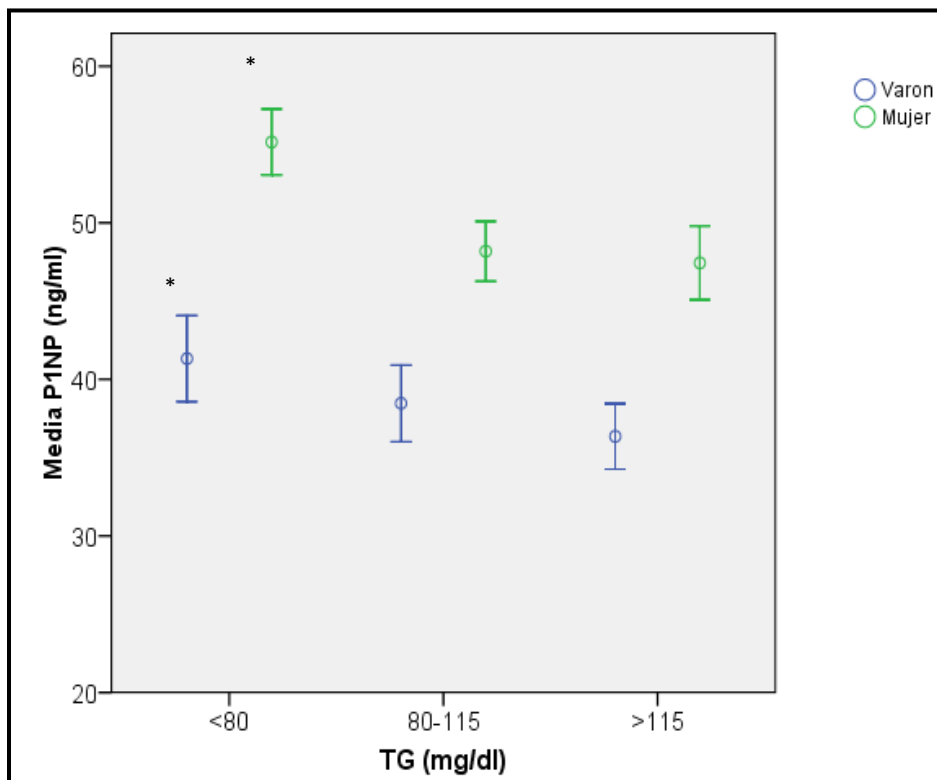
Las barras representan el IC95%

- **Terciles de los parámetros lipídicos y los marcadores de remodelado:**

No se objetivaron asociaciones entre los terciles de colesterol total, LDL-C o HDL-C y los MRO, ni en varones ni en mujeres.

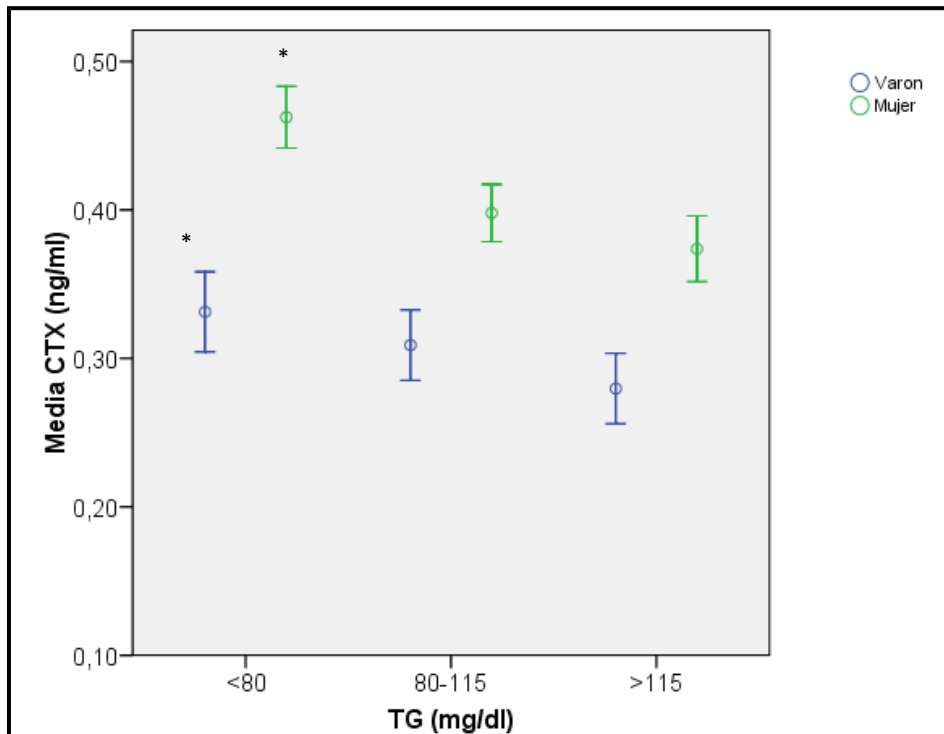
Sin embargo, con respecto a los triglicéridos, en los varones hemos observado una relación significativa con el PINP y β CTX (1° vs. 3° tercil, $p=0.012$ para ambos marcadores). En las mujeres, también se ha hallado relación entre los terciles de triglicéridos y PINP (1° vs. 2° y 1° vs. 3°, $p<0.0001$) y β CTX (1° vs. 2° y 1° vs. 3° tercil, $p<0.0001$). En las figuras 32 y 33, se representan dichas relaciones en ambos sexos.

Figura 32. Relación de los niveles de triglicéridos séricos (terciles) y la concentración de PINP.



Las barras de error representan el IC 95%.

Figura 33. Relación de los niveles de triglicéridos séricos (terciles) y la concentración de β CTX.



Las barras de error representan el IC 95%.

- **Terciles de los parámetros lipídicos y la DMO en las localizaciones estudiadas (DXA y QUS):**

No se observó asociación entre los niveles de colesterol total ni de LDL-C y la DMO en las localizaciones estudiadas, ni en varones ni en mujeres (DXA y QUS).

En varones, no se ha hallado relación entre los terciles de HDL-C y la DMO en ninguna localización. En las mujeres, no se encontró asociación con la DMO lumbar pero sí con el índice Z en esa localización (1º vs. 3º tercil, $p=0,019$ y 2º vs. 3º, $p=0,003$). En cuanto a la DMO del cuello femoral, si hubo relación con el HDL-C (1º vs. 3º tercil, $p=0,005$ y 2º vs. 3º, $p=0,001$), que se mantuvo al ajustar por la edad (índice Z) (1º vs. 3º y 2º vs. 3º, ambas $p<0,0001$). En relación con la DMO de cadera

RESULTADOS

total también hubo asociación con el HDL-C (1º vs. 3º, $p=0,001$ y 2º vs. 3º, $p=0,007$), que también permaneció significativa en el ajuste por edad (Z) (1º vs. 3º y 2º vs. 3º, ambos $p<0,0001$). Las diferencias sin embargo se cancelan al ajustar además de por la edad, por el peso (o el IMC).

No hubo asociación del HDL-C con el SOS ni con el BUA en ningún sexo.

En las figuras 34 y 35, representamos las asociaciones entre los terciles de HDL-C y la DMO de cuello femoral y cadera total, respectivamente.

Figura 34. Relación de los niveles de HDL-C (terciles) y la DMO a nivel de cuello femoral.

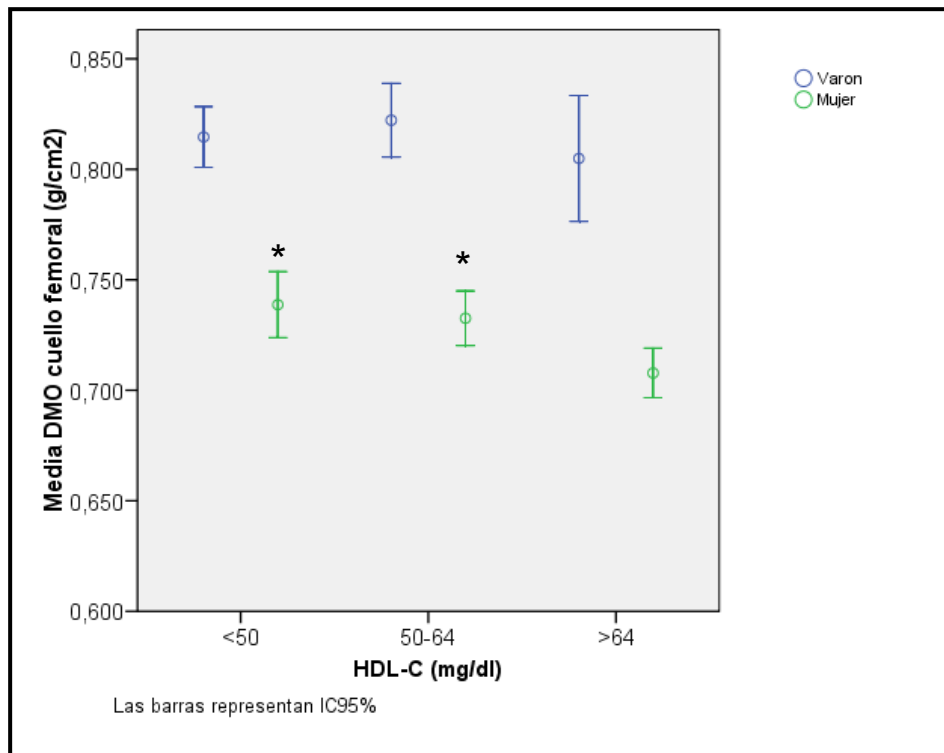
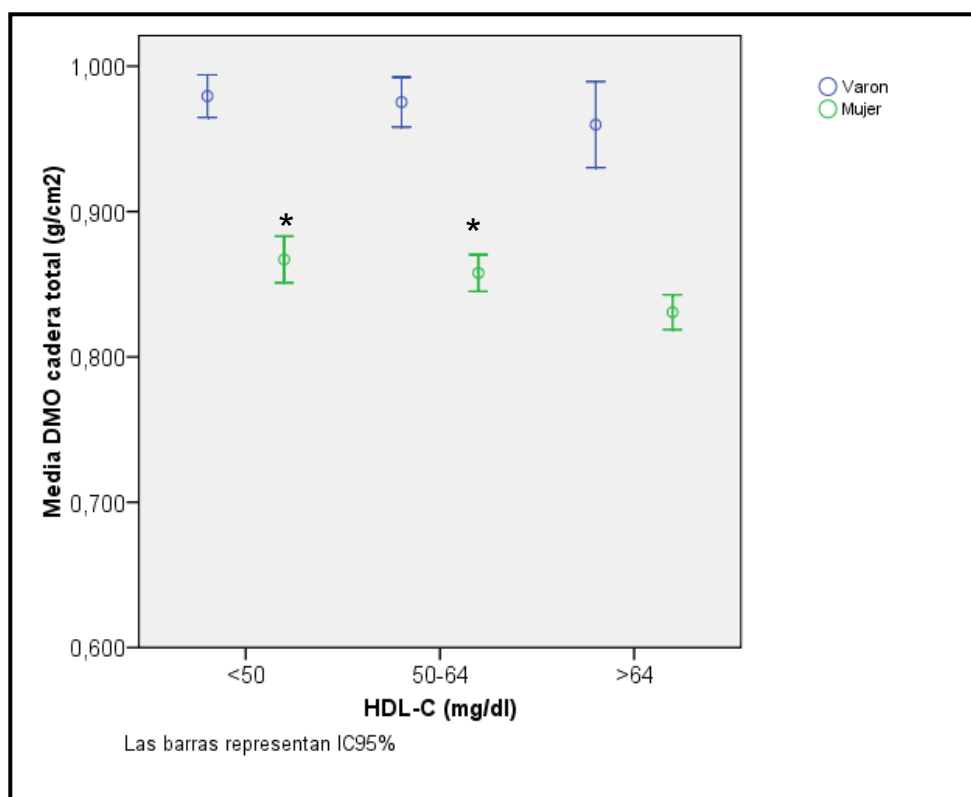


Figura 35. Relación de los niveles de HDL-C (terciles) y la DMO a nivel de cadera total.



Respecto a los terciles de triglicéridos y la DMO, en el grupo de los varones hemos observado una relación significativa con la DMO a nivel del cuello femoral (1º vs. 3º tercil, $p=0,036$) y la DMO de cadera total (1º vs. 3º, $p=0,017$), aunque ambas se cancelan al ajustar por la edad. No hemos hallado ninguna relación con la DMO en otras localizaciones.

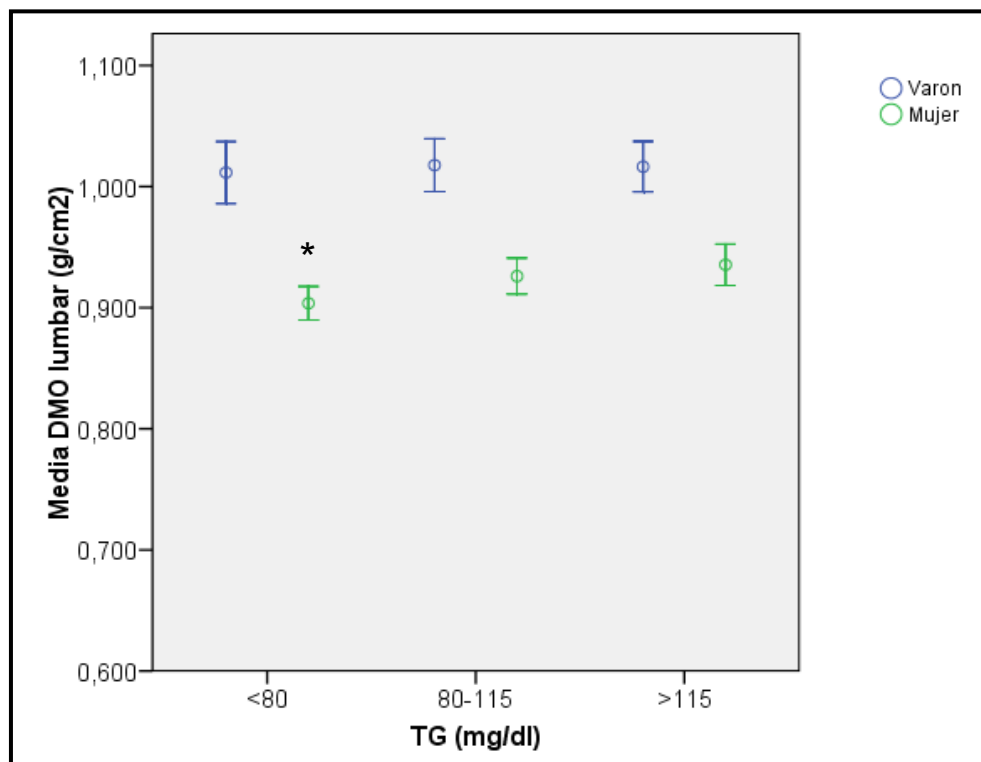
En las mujeres, encontramos una asociación de los terciles de triglicéridos y la DMO de columna lumbar (1º vs. 3º tercil, $p=0,013$), el índice Z lumbar (1º vs. 3º y 1º vs. 2º, ambos $p<0,0001$), la DMO de cuello femoral (1º vs. 3º, $p=0,005$), el índice Z de cuello femoral (1º vs. 3º y 1º vs. 2º, ambos $p<0,0001$), la DMO de cadera total (1 vs. 3º, $p<0,0001$) y el índice Z de cadera total (1º vs. 3º y 1º vs. 2º, $p<0,0001$ y 2º vs. 3º, $p=0,03$). También se cancelan las diferencias entre triglicéridos y DMO, al ajustar por

el IMC, pero sigue manteniéndose significativa la diferencia entre el 1º y 3º tercil de triglicéridos en el caso de la DMO de cadera total, $p=0.02$).

No hubo asociación con SOS ni BUA ni en varones ni en mujeres.

En las figuras 36, 37 y 38, se representa la asociación entre los terciles de triglicéridos y la DMO a nivel de columna lumbar, cuello femoral y cadera total, respectivamente.

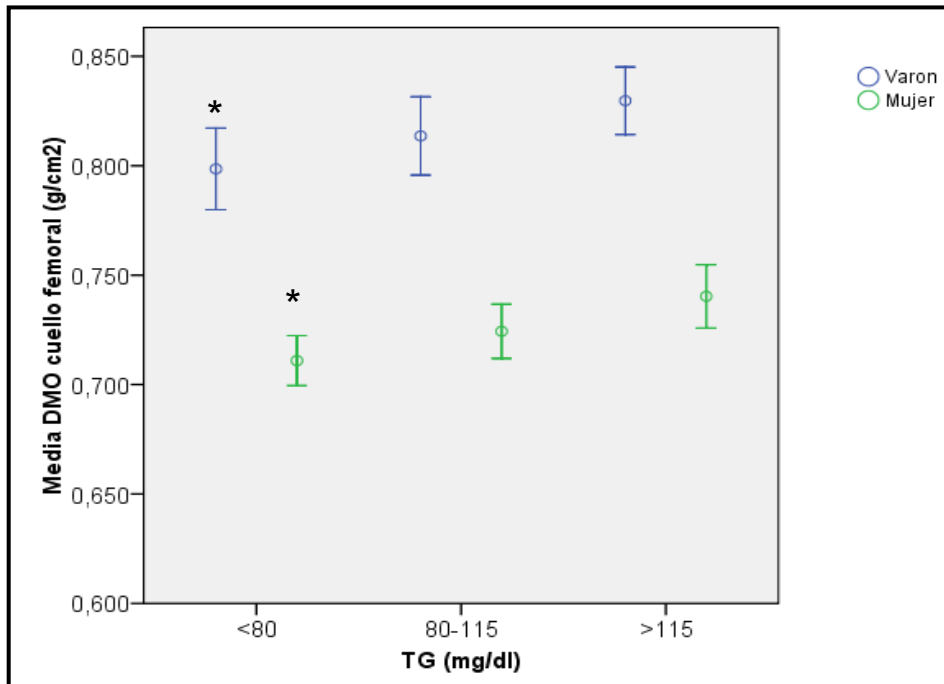
Figura 36. Relación de los niveles de triglicéridos (terciles) y la DMO a nivel de columna lumbar.



Las barras de error representan el IC 95%.

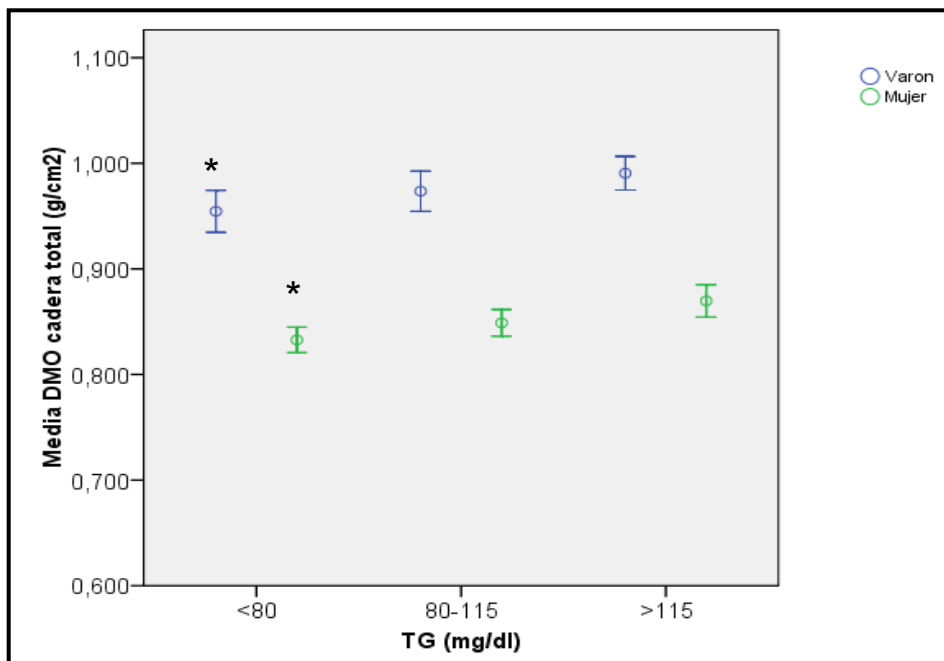
RESULTADOS

Figura 37. Relación de los niveles de triglicéridos (terciles) y la DMO de cuello femoral.



Las barras de error representan el IC 95%.

Figura 38. Relación de los niveles de triglicéridos (terciles) y la DMO en cadera total.



Las barras de error representan el IC 95%.

V.5.2. Índices aterogénicos y metabolismo óseo.

Hemos estudiado también la posible asociación entre alguno de los principales índices aterogénicos (CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C, logTG/HDL-C y colesterol no HDL/HDL-C) y diversos parámetros del metabolismo óseo; en particular la DMO medida por DXA, parámetros de QUS, hormonas calciotropas, marcadores de remodelado óseo y la presencia de fracturas no vertebrales y vertebrales prevalentes.

V.5.2.1. Índices aterogénicos y parámetros de metabolismo óseo.

Las asociaciones entre los índices aterogénicos y los parámetros densitométricos óseos, se muestran en la tabla 37. Se objetivó una fuerte correlación positiva entre la DMO en cuello femoral y en la cadera total y casi todos los índices estudiados. Dicha asociación resulta más modesta ($p < 0,05$) en el caso de los índices y la DMO de la columna lumbar. Todas las asociaciones permanecieron significativas tras el ajuste por la edad y el IMC. No se observó asociación de ninguno de los índices y los parámetros ultrasonográficos.

En la tabla 38, se reflejan las correlaciones entre los índices aterogénicos y los parámetros densitométricos y ultrasonográficos, ajustados por la edad y el IMC, en los varones y las mujeres del estudio. Como puede apreciarse, se observó una correlación positiva entre la DMO en cadera total, y el logTG/HDL-C y el colesterol no HDL/HDL-C en los varones (este último se asoció también con la DMO del cuello femoral). No se objetivaron asociaciones entre estos índices y los parámetros ultrasonográficos en los varones.

RESULTADOS

Tabla 37. Correlaciones parciales entre los índices aterogénicos y los parámetros del metabolismo óseo, ajustadas por edad e IMC.

Parámetros	DMO CL	DMO CF	DMO CT	SOS	BUA	QUI/S
CT/HDL-C	0,061*	0,100***	0,132***	0,032	0,039	0,040
LDL-C/HDL-C	0,058*	0,096***	0,125***	0,040	0,041	0,045
LogTG/HDL-C	0,114**	0,177**	0,214**	0,074**	0,111**	0,098**
No HDL-C/HDL-C	-0,025	0,037	0,030	0,004	-0,017	-0,008

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,0001$

Tabla 38. Correlaciones entre los índices aterogénicos y la DMO y los parámetros ultrasonográficos en varones y mujeres, ajustadas por la edad y el IMC.

Parámetros	DMO CL	DMO CF	DMO CT	SOS	BUA	QUI/S
<u>Varones</u>						
CT/HDL-C	0,011	0,040	0,068	-0,010	0,004	0,005
LDL-C/HDL-C	0,003	0,032	0,072	0,024	0,026	0,034
LogTG/HDL-C	0,009	0,068	0,107*	0,010	0,018	0,039
No HDL-C/HDL-C	0,010	0,087*	0,120**	0,029	0,038	0,048
<u>Mujeres</u>						
CT/HDL-C	0,003	0,027	0,039	0,003	-0,034	-0,007
LDL-C/HDL-C	0,008	0,033	0,046	0,007	-0,031	-0,003
LogTG/HDL-C	0,067*	0,110**	0,137**	0,082*	0,074*	0,084**
No HDL-C/HDL-C	0,038	0,099**	0,116**	0,056	0,031	0,044

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$

Como se puede apreciar en la tabla 38, en las mujeres el logTG/HDL-C y el colesterol no HDL/HDL-C se asociaron de forma positiva con la DMO de la cadera (cuello y cadera total). Además el logTG/HDL-C se relacionó significativamente con la DMO lumbar y dicho índice además se correlacionó de forma directa con los tres parámetros ultrasonográficos analizados (SOS, BUA y QUI).

V.5.2.2. Índices aterogénicos y hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.

En la tabla 39, se representan las asociaciones entre los índices aterogénicos y los parámetros de laboratorio relacionados con el metabolismo mineral óseo, ajustados por la edad y el IMC. No se encontró asociación entre los índices aterogénicos considerados y la ingesta dietética de calcio, los niveles plasmáticos de calcio o fósforo, tras el ajuste por la edad y el IMC. Se observó, sin embargo, una correlación negativa entre los índices aterogénicos (excepto el logTG/HDL-C) y los valores de PTHi. Respecto a la vitamina D, el logTG/HDL-C se asoció de forma inversa con los niveles de aquella. También se observó una correlación negativa entre los valores del cociente CT/HDL-C y del logTG/HDL-C y los dos MRO, así como del LDL-C/HDL-C y del colesterol noHDL/HDL-C con el PINP.

Tabla 39. Correlaciones entre los índices aterogénicos y las hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo, ajustadas por la edad y el IMC.

Parámetros	PTHi	25(OH)D	PINP	β-CTX
CT/HDL-C	-0,086*	0,028	-0,086 *	-0,055*
LDL-C/HDL-C	-0,081*	0,049	-0,070**	-0,035
LogTG/HDL-C	0,023	-0,065**	-0,178**	-0,195**
No HDL-C/HDL-C	-0,054*	-0,012	-0,054*	-0,038

*p<0,05 **p<0,001

RESULTADOS

Una vez estratificada la población por sexo, y realizado el ajuste de la misma, por la edad y el IMC (tabla 40), se observó, en los varones, una asociación fuertemente negativa entre los índices aterogénicos estudiados y los niveles de PTHi. Respecto a los MRO, solo el logTG/HDL-C se relacionó de forma inversa con el β -CTX. En las mujeres, el logTG/HDL-C fue el único índice aterogénicos asociado de forma inversa con la PTHi y la 25OHD. Salvo el LDL-C/HDL-C, el resto de cocientes se asociaron negativamente con el PINP, mientras que la relación con el β -CTX sólo fue significativa e inversa para el logTG/HDL-C y el colesterol noHDL/HDL-C.

Tabla 40. Correlaciones parciales entre los índices aterogénicos y los marcadores de recambio óseo en varones y mujeres, ajustadas por la edad y el IMC.

Parámetros	PTHi	25(OH)D	PINP	β -CTX
<u>Varones</u>				
CT/HDL-C	-0,167***	0,031	-0,012	-0,021
LDL-C/HDL-C	-0,139**	0,055	-0,005	-0,019
LogTG/HDL-C	-0,119**	-0,061	-0,070	-0,085*
No HDL-C/HDL-C	-0,111**	-0,049	-0,026	-0,028
<u>Mujeres</u>				
CT/HDL-C	-0,046	0,043	-0,079*	-0,036
LDL-C/HDL-C	-0,054	0,057	-0,060	-0,016
LogTG/HDL-C	0,096**	-0,083**	-0,149**	-0,175**
No HDL-C/HDL-C	-0,026	0,010	-0,102**	-0,074*

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,0001$

V.5.2.3. Índices aterogénicos y osteoporosis.

En la tabla 41, se muestran los índices aterogénicos en la población de estudio en pacientes con y sin osteoporosis. Observamos diferencias significativas en los valores de éstos en sujetos con y sin osteoporosis. En la tabla 42, resumimos los valores de los índices aterogénicos en varones y mujeres con y sin osteoporosis.

Tabla 41. *Indices aterogénicos en sujetos con y sin osteoporosis.*

Parámetro	OSTEOPOROSIS		p
	Si (334)	No (1298)	
CT/HDL-C	3,9±1,1	4,1±1,1	0,01
LDL-C/HDL-C	2,5±0,9	2,6±0,8	0,04
LogTG/HDL-C	0,080±0,03	0,086±0,03	0,001
No HDL-C/HDL-C	2,9±1,1	3,1±1,1	0,01

Tabla 42. *Indices aterogénicos en varones y mujeres con y sin osteoporosis.*

Parámetros	OSTEOPOROSIS		P
	Si (334)	No (1298)	
<u>Varones</u>	Si (81)	No (504)	
CT/HDL-C	4,3±1,1	4,3±1,1	0,7
LDL-C/HDL-C	2,8±0,9	2,8±0,8	0,9
LogTG/HDL-C	0,094±0,03	0,096±0,03	0,6
No HDL-C/HDL-C	3,3±1,1	3,3±1,1	0,7
<u>Mujeres</u>	Si (253)	No (794)	
CT/HDL-C	3,8±1,0	3,9±1,0	0,08
LDL-C/HDL-C	2,5±0,9	2,5±0,8	0,2
LogTG/HDL-C	0,076±0,03	0,080±0,03	0,04
No HDL-C/HDL-C	2,8±1,0	2,9±1,0	0,08

V.5.2.4. Índices aterogénicos y fracturas.

- **Fracturas no vertebrales.**

En la tabla 43, se muestran los índices aterogénicos en la población de estudio en pacientes con y sin fractura no vertebral prevalente. Observamos diferencias significativas en todos los índices aterogénicos, en sujetos con y sin fractura no vertebral, a excepción de colesterol no HDL ($p=0,6$).

Tabla 43. *Índices aterogénicos en sujetos con y sin fractura no vertebral.*

Parámetro	FRACTURA NO VERTEBRAL		p
	Si (229)	No (1380)	
CT/HDL-C	4,2±1,3	4,0±1,0	0,03
LDL-C/HDL-C	2,8±0,9	2,6±0,8	0,06
Colesterol no HDL	165±36	166±34	0,6
LogTG	0,090±0,03	0,084±0,03	0,001
No HDL/HDL-C	3,2±1,2	3,0±1,0	0,03

En la tabla 44, resumimos los niveles de los índices aterogénicos en varones y mujeres con y sin fractura no vertebral. No hubo diferencias entre los valores de los índices en los varones con o sin fractura no vertebral. En las mujeres con fractura, los valores del CT/HDL-C, logTG/HDL-C y colesterol noHDL/HDL-C fueron significativamente más elevados respecto a las no fracturadas.

Tabla 44. Índices aterogénicos en varones y mujeres con y sin fractura no vertebral.

Parámetros	FRACTURA NO VERTEBRAL		p
	Si (229)	No (1380)	
<u>Varones</u>	Si (87)	No (480)	
CT/HDL-C	4,4±1,5	4,3±1,0	0,3
LDL-C/HDL-C	2,8±0,9	2,8±0,8	0,7
LogTG/HDL-C	0,098±0,03	0,095±0,03	0,4
No HDL-C/HDL-C	3,4±1,5	3,3±1,0	0,3
<u>Mujeres</u>	Si (142)	No (900)	
CT/HDL-C	4,1±1,2	3,9±1,0	0,04
LDL-C/HDL-C	2,6±0,9	2,5±0,8	0,09
LogTG/HDL-C	0,085±0,03	0,078±0,03	0,001
No HDL-C/HDL-C	3,0±1,2	2,9±1,0	0,04

Finalmente, hemos querido valorar la relación entre los índices aterogénicos y la prevalencia de fracturas, respecto a los puntos de corte sugeridos para los índices aterogénicos (CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C) de acuerdo con lo mencionado en la tabla 2 (CT/HDL-C > 5,0 en varones y > 4,5 en mujeres, y LDL-C/HDL-C > 3,5 en varones y > 3,0 en mujeres)⁴². En la tabla 45, se muestran los datos de los sujetos con fracturas no vertebrales para cada índice aterógeno en función del riesgo del mismo, estratificados por sexo. Como se puede observar, no se detectaron diferencias significativas entre los dos índices (clasificados según alto o bajo riesgo de ECV), y los pacientes con fracturas no vertebrales prevalentes.

Tabla 45. Varones y mujeres con fractura no vertebral prevalente en función del riesgo de ECV, estimado por los índices aterogénicos.

Índices aterogénicos	Varones		p	Mujeres		p
	Alto riesgo	Bajo riesgo		Alto riesgo	Bajo riesgo	
	n (n%)	n (n%)		n (n%)	n (n%)	
CT/HDL-C	18 (21)	69 (79)	0,5	44 (31)	88 (69)	0,06
LDL-C/HDL-C	15 (17)	73 (83)	0,9	41 (29)	101 (71)	0,3

- **Fracturas vertebrales.**

En la tabla 46, se muestran los índices aterogénicos en pacientes con y sin fractura vertebral prevalente. No observamos diferencias significativas en ninguno de los índices aterogénicos, en sujetos con y sin fractura no vertebral.

Tabla 46. Índices aterogénicos en sujetos con y sin fractura vertebral

Parámetro	FRACTURA NO VERTEBRAL		p
	Si (229)	No (1380)	
CT/HDL-C	4,1±1,2	4,0±1,0	0,2
LDL-C/HDL-C	2,7±0,8	2,6±0,9	0,4
LogTG/HDL-C	0,086±0,03	0,085±0,03	0,3
No HDL-C/HDL-C	3,1±1,2	3,0±1,0	0,2

RESULTADOS

Tras estratificar por sexo, no se observaron asociaciones significativas de los índices aterogénicos y las fracturas vertebrales (datos no mostrados).

Del mismo modo que en el caso de las fracturas no vertebrales, se realizó un análisis de los pacientes con y sin fracturas vertebrales prevalentes, estratificados por sexo, con respecto a los puntos de corte de los índices aterogénicos (tabla 47).

Tabla 47. Varones y mujeres con fractura vertebral prevalente en función del riesgo establecido por los índices aterogénicos.

Índices aterogénicos	Varones			Mujeres		
	Alto riesgo n (n%)	Bajo riesgo n (n%)	p	Alto riesgo n (n%)	Bajo riesgo n (n%)	p
CT/HDL-C	29 (24)	92 (76)	0,8	43 (26)	124 (74)	0,7
LDL-C/HDL-C	21 (18)	98 (82)	0,9	43 (26)	125 (64)	0,9

Como se puede observar, no se halló ninguna asociación entre los índices aterogénicos y la prevalencia de fractura, para los puntos de corte especificados.

V.5.3. Hipercolesterolemia y metabolismo óseo.

V.5.3.1. Características basales y antropométricas.

De acuerdo con lo expresado en el apartado de pacientes y métodos, consideramos hipercolesterolemia si los niveles de CT eran > 220 mg/dl ó los de LDL-C eran >140 mg/dl. Del total de 1.647 pacientes, 994 presentaron hipercolesterolemia (60%), correspondiendo el 51% a los varones (n=303), y el 65% a las mujeres (n=691). Los niveles lipídicos de los sujetos con y sin hipercolesterolemia se muestran en la tabla 48.

Tabla 48. Niveles de lípidos en pacientes con y sin hipercolesterolemia.

Parámetros	Varones			Mujeres		
	HC (M±DS)	NC (M±DS)	p	HC (M±DS)	NC (M±DS)	p
Edad (años)	63,5±8,4	64,7±8,9	0,09	62,1±9,8	62,4±10,3	0,7
Peso (años)	81,9±10,5	82,5±13,0	0,6	68,4±11,9	70,8±13,2	0,003
Talla (cm)	168,3±6,4	168,3±6,1	0,9	155,9±6,2	155,9±6,2	0,7
IMC (Kg/m ²)	28,9±3,1	29,06±3,8	0,6	28,1±4,7	29,1±5,4	0,003
Perímetro de cintura (cm)	100,9±8,7	101,69±10,3	0,4	93,5±12,7	95,9±14,0	0,01
Envergadura (cm)	172,7±8,5	172,98±8,4	0,7	157,8±8,2	158,2±7,8	0,4

HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia.
Los valores se representan en mg/dl.

RESULTADOS

Las características demográficas y antropométricas de los sujetos con y sin hipercolesterolemia se presentan en la tabla 49. Los pacientes con hipercolesterolemia tenían un mayor IMC y perímetro de cintura que los normocolesterolémicos.

Tabla 49. Características demográficas y antropométricas de la población con y sin hipercolesterolemia.

Parámetros	Varones			Mujeres		
	HC (M±DS)	NC (M±DS)	p	HC (M±DS)	NC (M±DS)	p
Edad (años)	63,5±8,4	64,7±8,9	0,09	62,1±9,8	62,4±10,3	0,7
Peso (años)	81,9±10,5	82,5±13,0	0,6	68,4±11,9	70,8±13,2	0,003
Talla (cm)	168,3±6,4	168,3±6,1	0,9	155,9±6,2	155,9±6,2	0,7
IMC (Kg/m ²)	28,9±3,1	29,06±3,8	0,6	28,1±4,7	29,1±5,4	0,003
Perímetro de cintura (cm)	100,9±8,7	101,69±10,3	0,4	93,5±12,7	95,9±14,0	0,01
Envergadura (cm)	172,7±8,5	172,98±8,4	0,7	157,8±8,2	158,2±7,8	0,4

*HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia
Los valores se expresan como media ±DS.*

Las características clínicas, higiénico-dietéticas y el nivel educativo de la población con y sin hipercolesterolemia, se representan en la tabla 50. Se puede observar que prácticamente todas las características analizadas son similares en ambos grupos de pacientes y en los dos sexos.

Tabla 50. Características clínicas, higiénico-dietéticas y el nivel educativo de la población con y sin hipercolesterolemia.

Parámetros	Varones			Mujeres		
	HC (m±DS)	NC (m±DS)	p	HC (m±DS)	NC (m±DS)	p
Antecedentes familiares de OP (%)	14,2	9,4	0,08	17,2	18,3	0,7
Diagnóstico previo de OP (%)	0	0,3	0,5	3	3	1
Tratamiento previo de OP (%)	0	0,3	0,5	3,6	3,6	1
Anexectomía bilateral (%)	-	-	-	8,4	7,7	0,7
Ingesta de calcio (mg/día)*	800 [650-1050]	850 [650-1050]	0,9	1000 [800-1250]	1050 [800-1150]	0,5
Edad de la menarquía (años)	-	-	-	13 ± 2	13 ± 2	0,5
Edad de la menopausia (años)	-	-	-	49 ± 4	49 ± 4	0,5
Consumo de alcohol (g/día)	24 [10-50]	24 [12-48]	0,9	0 [0-12]	0 [0-8]	0,1
Consumo de tabaco (cig/día)	10 [1-30]	18 [2-30]	0,3	4 [0-15]	1 [0-12]	0,5
Consumo de café (tazas/día)	1 [1-2]	1 [1-2]	0,8	2 [1-2]	2 [1-2]	0,9
Educación (años)	8 [8-8]	8 [8-8]	0,8	8 [8-8]	8 [8-9]	0,7
Fumadores (%)	18,5	17,8	0,8	13,5	13,1	0,9
Alcohol (>10gr/día, %)	54,1	44,6	0,02	13,4	10,9	0,9
Capacidad de levantarse de la silla (si/no, %)	93,4	96,5	0,09	89,6	87,2	0,3
Ejercicio (%) - Sedentario	0,3	0,3	0,9	2,3	3,6	0,3
- Moderado	33,8	31,1	0,5	49,6	48,1	0,8
- Alto	65,9	68,6	0,8	48,1	48,3	0,9

Los valores con distribución no normal, se representan como mediana [rango intercuartílico].

HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia.

V.5.3.2. Parámetros del metabolismo óseo, hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.

En la tabla 51, se muestran los parámetros del metabolismo óseo en sujetos con y sin hipercolesterolemia. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en ninguno de los parámetros estudiados.

Tabla 51. *Parámetros de metabolismo óseo en pacientes con y sin hipercolesterolemia.*

Parámetros de laboratorio	HC (M±DS)	NC (M±DS)	p
Calcio corregido (mg/dl)	9,1±0,3	9,16±0,3	0,2
Fosfatasa alcalina (U/l)	70,6±20,0	71,94±22,7	0,2
25(OH)D (ng/ml)	22,6±8,2	23,1±8,4	0,3
PTHi (pg/ml)	49,9 [40,1-63,3]	51,6 [41,9-62,7]	0,3
PINP (ng/ml)	42,3 [31,24-57,13]	42,5 [32,3-57,1]	0,5
β-CTX (ng/ml)	0,34 [0,23-0,47]	0,34 [0,23-0,49]	0,9

Los valores con distribución no normal, se representan como mediana [rangos intercuartílicos]. HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia.

Tampoco se objetivaron diferencias relevantes entre ambos grupos de sujetos cuando los analizamos por sexo (tabla 52), aunque en el caso de las mujeres, los niveles de PINP en las hipercolesterolémicas fueron significativamente menores que en las normocolesterolémicas.

RESULTADOS

Tabla 52. *Parámetros de metabolismo óseo en varones y mujeres con y sin hipercolesterolemia.*

Parámetro	Varones		p	Mujeres		p
	HC (M±DS)	NC (M±DS)		HC (M±DS)	NC (M±DS)	
Calcio corr. (mg/dl)	9,1±0,3	9,1±0,4	0,4	9,2±0,3	9,2±0,3	0,3
F. alcalina (U/l)	65,9±17,7	68,1±21,7	0,2	72,6±20,6	74,9±23,1	0,09
25(OH)D (ng/ml)	22,8±7,7	23,5±8,1	0,3	22,5±8,4	22,7±8,7	0,7
PTHi (pg/ml)	50,9 [39,3-63,5]	51,9 [42,6-62,6]	0,4	49,8 [40,3 -63,3]	51,2 [41,2-63,0]	0,6
PINP (ng/ml)	34,4 [26,1-43,6]	35,4 [27,7-45,2]	0,2	46,3 [34,5-60,5]	48,3 [37,3-63,3]	0,03
β-CTX (ng/ml)	0,26 [0,18-0,37]	0,28 [0,19-0,39]	0,07	0,39 [0,27-0,51]	0,39 [0,27-0,54]	0,4

*Los valores con distribución no normal, se representan como mediana [rangos intercuartílicos].
HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia.*

V.5.3.3. Parámetros densitométricos (DXA).

En la tabla 53, se representan los parámetros densitométricos medidos por DXA de la población de estudio, en función de la presencia o no de hipercolesterolemia. Se objetiva una menor DMO cruda a nivel de la columna lumbar en el grupo de sujetos con hipercolesterolemia. Como se aprecia, no hubo diferencias significativas en la DMO en ambos grupos, de forma global.

RESULTADOS

Tabla 53. DMO (DXA) en pacientes con y sin hipercolesterolemia.

Parámetro	HC (M±DS)	NC (M±DS)	p
DMO, CL (g/cm²)	0,949±0,153	0,962±0,160	0,1
<i>T lumbar</i>	-1,27± 1,36	-1,19± 1,42	0,3
<i>Z lumbar</i>	0,07±1,39	0,062 ±1,49	0,9
DMO, CF (g/cm²)	0,755±0,128	0,759±0,128	0,5
<i>T femoral</i>	-1,02± 1,03	-1,03± 1,03	0,9
<i>Z femoral</i>	0,28±0,98	0,25± 1,01	0,6
DMO, CT (g/cm²)	0,892± 0,140	0,898±0,141	0,4
<i>T cadera</i>	-0,62± 0,99	- 0,64± 0,99	0,7
<i>Z cadera</i>	0,31±0,95	0,26± 1,01	0,3

HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia.

La DMO medida por DXA en varones y mujeres con y sin hipercolesterolemia, se muestra en la tabla 54. Se puede apreciar, que la DMO cruda en las mediciones de cadera (cuello femoral y cadera total) es mayor en varones con hipercolesterolemia en comparación con los normocolesterolémicos. También esta diferencia permanece significativa al considerar los índices T y Z. No hubo diferencias significativas en el grupo de mujeres respecto al estado lipídico.

RESULTADOS

Tabla 54. DMO (DXA) en varones y mujeres con y sin hipercolesterolemia.

Parámetro	Varones		p	Mujeres		p
	HC (M±DS)	NC (M±DS)		HC (M±DS)	NC (M±DS)	
DMO, CL (g/cm²)	1,020±0,154	1,011±0,163	0,5	0,919±0,143	0,925±0,147	0,5
<i>T lumbar</i>	-0,86±1,40	-0,94±1,49	0,5	-1,46±1,30	-1,40±1,33	0,5
<i>Z lumbar</i>	-0,11±1,45	-0,12±1,57	0,9	0,15±1,35	0,21±1,42	0,5
DMO, CF (g/cm²)	0,829±0,116	0,802±0,125	0,009	0,723±0,119	0,727±0,121	0,6
<i>T femoral</i>	-0,74±0,86	-0,93±0,93	0,01	-1,15±1,08	-1,101±1,095	0,5
<i>Z femoral</i>	0,32±0,88	0,16±0,95	0,04	0,26±1,021	0,325±1,0433	0,4
DMO, CT (g/cm²)	0,989±0,124	0,960±0,129	0,006	0,849±0,124	0,849±0,130	0,9
<i>T cadera</i>	-0,28±0,82	-0,47±0,88	0,006	-0,77±1,01	-0,763±1,062	0,9
<i>Z cadera</i>	0,28±0,85	0,14±0,92	0,05	0,30±0,99	0,358±1,061	0,6

HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia.

En la tabla 55, se muestra el estado de la masa ósea (osteopenia y osteoporosis), en los pacientes con y sin hipercolesterolemia.

De los 334 pacientes con osteoporosis, 202 tenían hipercolesterolemia, no observándose diferencias estadísticamente significativas respecto al estado lipídico. Tampoco se han observado diferencias relevantes entre los pacientes con osteopenia.

Tabla 55. Alteraciones de la DMO en sujetos con y sin hipercolesterolemia.

DMO	Total	HC n (%)	NC n (%)	p
Osteoporosis *	334 (21)	202 (60)	132 (40)	0,9
Osteopenia	846 (51)	513 (60)	333 (40)	0,9
Normal	452 (28)	270 (60)	182 (40)	0,7
Total	1632	985	647	

*OP**, definida como un Tscore <-2,5 DE en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.

Osteopenia, definida como un T-score entre -1 y -2,5 DE.

Normalidad, definida como T-score >-1 DE.

HC: hipercolesterolemia, *NC*: normocolesterolemia.

Tras un análisis estratificado por sexo, no encontramos diferencias entre el estado de la DMO y la presencia de hipercolesterolemia (tabla 56).

En cuanto a la presencia de osteopenia e hipercolesterolemia, los varones con osteopenia en cuello femoral y cadera total eran significativamente menos en el grupo de hipercolesterolémicos que normocolesterolémicos (116/142 y 55/80; p=0,007 y p=0,006, respectivamente). Sin embargo, las mujeres con osteopenia en cuello femoral eran significativamente más en el grupo de hipercolesterolemia (368/163; p=0,004). No hubo diferencias en el resto de localizaciones en cuanto a osteoporosis u osteopenia en ningún sexo.

Tabla 56. Alteraciones de la DMO en varones y mujeres con y sin hipercolesterolemia.

DMO	Varones			Mujeres		
	HC n (%)	NC n (%)	p	HC n (%)	NC n (%)	p
Osteoporosis *	37 (46)	44 (54)	0,3	165 (65)	88 (35)	0,9
Osteopenia	265 (53)	239 (47)	0,3	518 (65)	276 (35)	0,4
Normal	119 (57)	89 (43)	0,05	151 (62)	93 (38)	0,2

OP*, definida como un Tscore <-2,5 DE en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.

Osteopenia, definida como un T-score entre -1 y -2,5 DE.

Normalidad, definida como T-score > -1 DE.

HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia.

V.5.3.4. Parámetros ultrasonográficos (QUS).

Los parámetros ultrasonográficos de los pacientes con y sin hipercolesterolemia, se muestran en la tabla 57. Llama la atención que los sujetos con cifras de colesterol dentro de la normalidad, presentaron cifras superiores de BUA respecto a los que tenían hipercolesterolemia.

Tabla 57. Parámetros ultrasonográficos en pacientes con y sin hipercolesterolemia.

Parámetros ultrasonográficos	HC (M±DS)	NC (M±DS)	p
SOS (m/sg)	1543,3±40,0	1545,5±41,3	0,31
BUA (dB/MHz)	69,2±22,0	71,9±23,0	0,02
QUI/Stiffness	89,8±24,9	92,1±26,2	0,09

HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia.

RESULTADOS

Al estratificar según el sexo, los grupos de pacientes con y sin hipercolesterolemia (tabla 58), no se evidenciaron diferencias significativas en los parámetros de QUS, aunque hubo una tendencia a tener un menor BUA en mujeres hipercolesterolémicas ($p=0,06$).

Tabla 58. *Parámetros ultrasonográficos en varones y mujeres con y sin hipercolesterolemia.*

Parámetros ultrasonográficos	Varones			Mujeres		
	HC (M±DS)	NC (M±DS)	p	HC (M±DS)	NC (M±DS)	p
SOS (m/sg)	1552,7±50,6	1549,93±46,4	0,5	1539,1±33,5	1542,0±37,4	0,2
BUA (dB/MHz)	78,7±25,9	77,5±24,9	0,6	65,06±18,6	67,6±20,4	0,06
QUI/Stiffness	96,8±30,9	96,1±29,51	0,7	86,7±21,1	88,9±22,9	0,1

HC: hipercolesterolemia, NC: normocolesterolemia.

V.5.3.5. Análisis multivariable.

En ésta sección se muestran los análisis multivariantes (MLG) referentes a la asociación de la DMO ajustada por las principales variables de confusión, con el estado de colesterolemia (normo vs. hipercolesterolemia). En la tabla 59, se muestra el análisis en varones, crudo y ajustado por la edad, el IMC, el consumo de tabaco y alcohol, la ingesta de calcio, el filtrado glomerular, el ejercicio físico, y los antecedentes familiares de fractura de cadera. Adicionalmente se consideró también el ajuste por la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y por los niveles séricos de LDL-C.

RESULTADOS

Tabla 59. Análisis de la DMO en las localizaciones consideradas y la presencia o no de hipercolesterolemia en los varones.

VARONES		Hipercolesterolemia		
Localización	Ajustes	Si m (g/m ²)	No m (g/m ²)	p
Columna lumbar	Crudo	1,022 (0,009)	1,011 (0,009)	0,4
	Edad + IMC	1,022 (0,009)	1,009 (0,009)	0,3
	Ajuste global *	1,019 (0,009)	1,007 (0,10)	0,4
Cuello femoral	Crudo	0,829 (0,007)	0,802 (0,007)	0,005
	Edad + IMC	0,829 (0,007)	0,802 (0,007)	0,002
	Ajuste global *	0,828 (0,007)	0,805 (0,007)	0,01
Cadera total	Crudo	0,989 (0,007)	0,960 (0,008)	0,006
	Edad + IMC	0,989 (0,007)	0,960 (0,007)	0,003
	Ajuste global *	0,984 (0,007)	0,958 (0,007)	0,01

* Incluye: edad, IMC, consumo de alcohol y tabaco, ingesta de calcio en la dieta, filtrado glomerular (MDRD4), ejercicio físico y antecedentes familiares de fractura de cadera.

Se puede observar que los varones con hipercolesterolemia tienen una mayor masa ósea en todas las localizaciones, estadísticamente significativa en las mediciones de cadera (cuello femoral y cadera total), una vez ajustado el modelo por todas las covariables consideradas. La adición al modelo de la HTA, DM tipo 2 y LDL-C no modificó el resultado del análisis.

RESULTADOS

Sin embargo, y al contrario que en el caso de los varones, no observamos diferencias significativas en el modelo multivariable crudo ni ajustado, con respecto a la DMO en mujeres con y sin hipercolesterolemia (tabla 60).

Tabla 60. Análisis de la DMO en las localizaciones consideradas y la presencia o no de hipercolesterolemia en mujeres.

MUJERES		Hipercolesterolemia		p
Localización	Ajustes	Si m (g/cm ²)	No m (g/cm ²)	
Columna lumbar	Crudo	0,919 (0,006)	0,925 (0,006)	0,6
	Edad + IMC	0,921 (0,005)	0,919 (0,007)	0,8
	Ajuste global *	0,919 (0,006)	0,918 (0,008)	0,9
Cuello femoral	Crudo	0,723 (0,005)	0,727 (0,006)	0,6
	Edad + IMC	0,725 (0,004)	0,722 (0,006)	0,7
	Ajuste global *	0,720 (0,005)	0,717 (0,006)	0,7
Cadera total	Crudo	0,849 (0,005)	0,849 (0,007)	0,9
	Edad + IMC	0,852 (0,004)	0,843 (0,006)	0,2
	Ajuste global *	0,843 (0,005)	0,838 (0,006)	0,5

*Incluye: edad, IMC, años de menopausia, consumo de alcohol y tabaco, ingesta de calcio en la dieta, filtrado glomerular (MDRD4), ejercicio físico y antecedentes familiares de fractura de cadera.

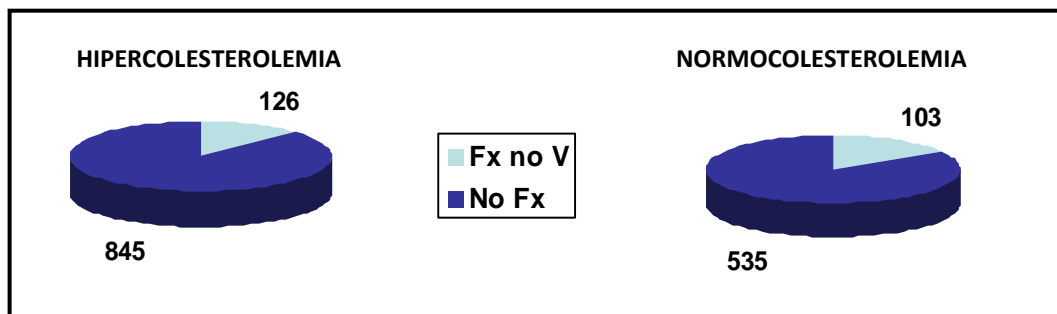
La adición de la HTA, DM tipo 2 y LDL-C no varió el resultado del modelo.

V.5.3.6. Prevalencia de fracturas.

- **Fracturas no vertebrales.**

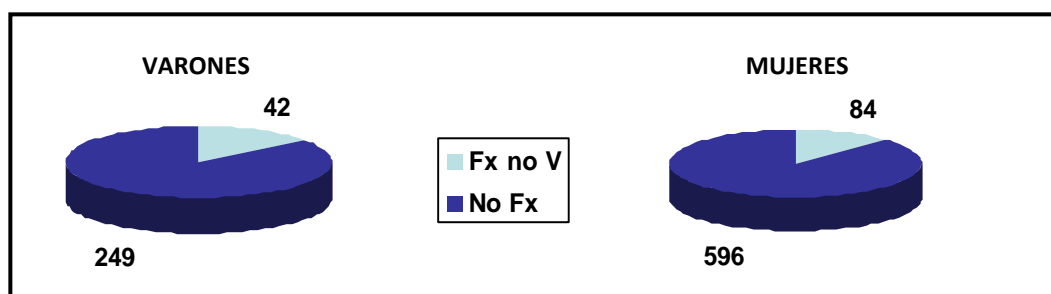
Se comunicaron 300 fracturas no vertebrales en 229 sujetos, cuya distribución en función del estado del colesterol se presenta en las figuras 39 y 40. No objetivamos diferencias significativas entre la población con fractura no vertebral en función de la presencia o ausencia de hipercolesterolemia.

Figura 39. *Pacientes con fractura no vertebral prevalentes en función de la presencia o no de hipercolesterolemia.*



La distribución de los sujetos con fractura no vertebral en la población de estudio, estratificada por sexo, se muestra en la figura 40. Tampoco se observaron diferencias al considerar el análisis por sexo.

Figura 40. Varones y mujeres con hipercolesterolemia y fracturas no vertebrales prevalentes.



La OR cruda para el total de la muestra fue de 0,78; IC95% (0,58-1,03) y la ajustada por edad e IMC fue de 0,81 (0,61-1,09); $p=0,5$, ambas no significativas. Tampoco hubo diferencias al considerar la asociación de la hipercolesterolemia y la fractura no vertebral en ambos sexos: OR ajustada por edad e IMC, 0,89 (0,57-1,42); $p=0,6$, en los varones y 0,76 (0,52-1,11); $p=0,2$, en las mujeres. El ajuste por las demás covariables consideradas no modificó la significación estadística del modelo.

- **Fracturas vertebrales.**

En el estudio radiológico realizado, se objetivaron de forma global 358 fracturas vertebrales en 289 pacientes (figura 41). No se objetivaron diferencias significativas entre los sujetos con hipercolesterolemia y aquellos con normocolesterolemia ($p=0,9$).

En la figura 42 se muestra el número de sujetos de ambos sexos con fracturas vertebrales, en función de la presencia o ausencia de hipercolesterolemia. Se puede observar que un 50% de los varones y un 68% de las mujeres con hipercolesterolemia, presentaban fracturas vertebrales, aunque el porcentaje era similar en sujetos de ambos sexos normocolesterolémicos.

Figura 41. Fractura vertebral prevalente en pacientes con o sin hipercolesterolemia.

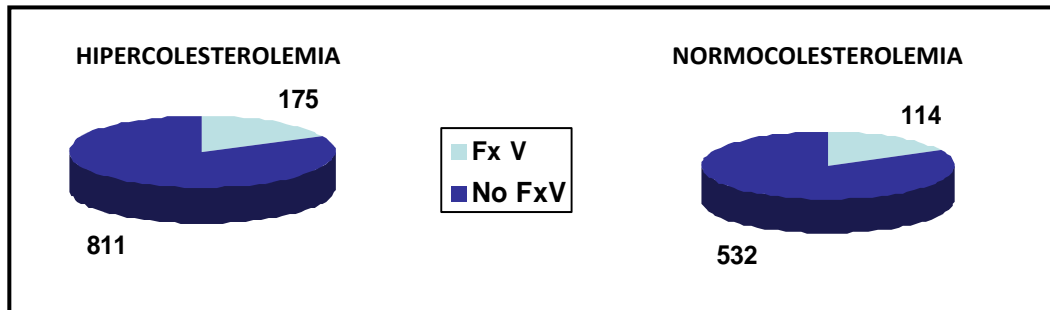
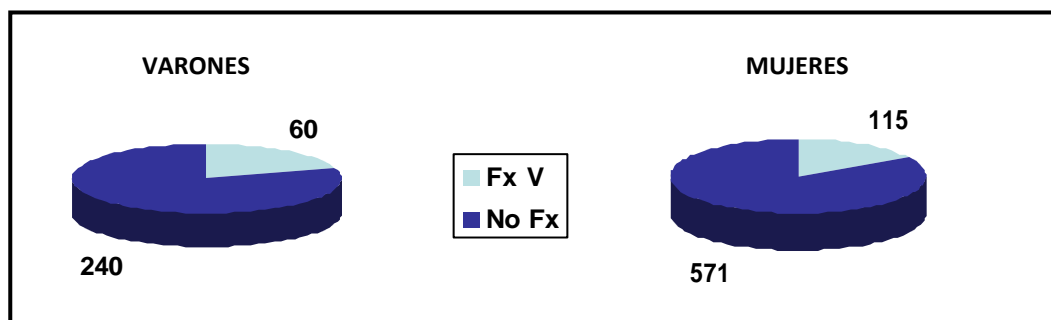


Figura 42. Varones y mujeres con hipercolesterolemia y fractura vertebral prevalente.



La OR cruda para el total de la muestra, con respecto a las fracturas vertebrales, fue de 1,0; IC95% (0,77-1,30); $p=0,5$, y la ajustada por edad e IMC fue de 1,08 (0,87-1,42); $p=0,4$, ambas no significativas. Tampoco hubo diferencias al considerar la asociación de la hipercolesterolemia y la fractura vertebral en ambos sexos: OR ajustada por edad e IMC, 0,94 (0,63-1,40); $p=0,7$, en los varones y 1,27 (0,87-1,86); $p=0,2$, en el grupo de las mujeres. El ajuste por las demás covariables consideradas no modificó el modelo.

V.5.4. Hipertrigliceridemia y metabolismo óseo.

En este apartado analizaremos la asociación de los diversos parámetros demográficos, antropométricos, clínicos y de metabolismo óseo con la presencia ó ausencia de hipertrigliceridemia, que hemos definido como los niveles de triglicéridos >150 mg/dl (ver apartado “Pacientes y métodos”).

V.5.4.1. Características basales y antropométricas.

Del total de 1647 pacientes, 262 presentaron hipertrigliceridemia definida (15,9%), correspondiendo el 21% a los varones (n=124), y el 13% a las mujeres (n=138).

Las características demográficas y antropométricas de los sujetos con y sin hipertrigliceridemia se muestran en la tabla 61.

Las características clínicas, higiénico-dietéticas y el nivel educativo de la población según el estado de trigliceridemia, se reflejan en la tabla 62. Se puede ver que los sujetos con triglicéridos elevados tenían un mayor IMC y perímetro de cintura que los individuos con normotrigliceridemia.

Se puede observar que había un mayor número de fumadores entre los varones con hipertrigliceridemia y las mujeres con triglicéridos más elevados tenían un nivel de educación inferior respecto a las que tenían los triglicéridos normales.

RESULTADOS

Tabla 61. Características demográficas y antropométricas de la población con y sin hipertrigliceridemia.

Parámetros	Varones		p	Mujeres		p
	HTG (M±DE)	NTG (M±DE)		HTG (M±DE)	NTG (M±DE)	
Edad (años)	62,4±8,5	64,5±8,7	0,01	63,3±9,4	62,0±10,0	0,1
Peso (kg)	85,2±12,6	81,4±11,2	0,001	74,4±13,3	68,4±12,1	<0,0001
Talla (cm)	167,7±6,2	168,5±6,3	0,2	155,4±6,8	155,9±6,1	0,3
IMC (Kg/m ²)	30,2±3,6	28,6±3,3	<0,0001	30,8±5,3	28,1±4,8	<0,0001
Perímetro de cintura (cm)	103,8±9,9	100,6±9,2	0,001	99,7±13,1	93,6±13,1	<0,0001
Envergadura (cm)	172,4±8,56	172,9±8,4	0,5	156,9±7,6	158,1±8,1	0,1
Distancia occipucio-pared (cm)	5 [3-8]	6 [3-9]	0,3	3 [1-6]	3 [1-6]	0,8
Distancia costillas-pelvis (trav. de dedo)	3 [2-4]	3 [3-4]	0,6	3 [3-4]	3 [2-4]	0,2

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia.

Los valores se expresan como media ± DE.

Los valores con distribución no normal, se representan como mediana [rangos intercuartílicos].

Tabla 62. Características clínicas, higiénico-dietéticas y nivel educativo de la población con y sin hipertrigliceridemia.

Parámetros	Varones		P	Mujeres		p
	HTG (M±DE)	NTG (M±DE)		HTG (M±DE)	NTG (M±DE)	
Antecedentes de OP (%)	10,5	12,2	0,6	18,1	17,5	0,9
Diagnóstico previo de OP (%)	0	0,2	0,9	2,9	3,2	0,8
Tratamiento previo de OP (%)	0	0,2	0,9	2,6	3,1	0,7
Anexectomía bilateral (%)	-	-	-	11,7	7,6	0,1
Ingesta de calcio (mg/día)*	800 [650-1000]	850 [650-1050]	0,06	950 [750-1212]	1000 [800-1200]	0,06
Edad de la menarquía (años)	-	-	-	13±2	13±2	0,1
Edad de la menopausia (años)	-	-	-	49±5	49±4	0,8
Consumo de alcohol (g/día)	24 [10-48]	24 [12-48]	0,06	0 [0-12]	0 [0-12]	0,9
Consumo de tabaco (cig/día)	16 [2-30]	15 [1-30]	0,6	5 [0-20]	2 [0-13]	0,3
Consumo de café (tazas/día)	2 [1-2]	1 [1-2]	0,2	1 [1-2]	2 [1-2]	0,2
Educación (años)	8 [8-12]	8 [8-10]	0,2	8 [8-8]	8 [8-10]	0,03
Fumadores (%)	25,8	16,1	0,02	15,2	13,1	0,5
Alcohol (>10 gr/día, %)	57,3	47,4	0,06	13,8	12,4	0,7
Capacidad de levantarse de la silla (si/no, %)	92,7	95,5	0,2	87,7	88,9	0,7
Ejercicio (%)						
- Sedentario	0,8	0,2	0,8	0,7	2,1	0,4
- Moderado	29,3	33,3	0,5	52,9	48,5	0,6
- Alto	69,9	66,5	0,8	41,9	49,1	0,7

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia.

Los valores se expresan como media ± DE. Los valores con distribución no normal, se representan como mediana [rangos intercuartílicos].

V.5.4.2. Parámetros de metabolismo óseo, hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.

En la tabla 63, se representan los parámetros de metabolismo óseo en pacientes con y sin hipertrigliceridemia.

Tabla 63. *Parámetros de metabolismo óseo en pacientes con y sin hipertrigliceridemia.*

Parámetro	HTG	NTG	p
Calcio corregido(mg/dl)	9,1±0,3	9,2±0,3	0,06
Fósforo (mg/dl)	3,3±0,5	3,3±0,5	0,2
Fosfatasa alcalina	73,6±22,7	70,7±20,8	0,06
25(OH)D (ng/ml)	21,2±7,6	23,1±8,4	0,001
PTHi (pg/ml)	50,0 [40,1-64,8]	50,94 [40,7-62,9]	0,9
PINP (ng/ml)	36,7 [28,3-51,3]	43,3 [32,7-57,8]	<0,0001
β-CTX (ng/ml)	0,28 [0,19-0,43]	0,35 [0,24-0,48]	<0,0001

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia.

Los valores se expresan como media ± DE.

Los valores con distribución no normal, se representan como mediana [rangos intercuartílicos].

Los pacientes con hipertrigliceridemia tenían menores niveles de vitamina D y de marcadores de remodelado que los sujetos sin la dislipemia.

Los parámetros metabólicos óseos en pacientes con y sin hipertrigliceridemia, estratificados por sexo, se muestran la tabla 64.

RESULTADOS

Tabla 64. *Parámetros de metabolismo óseo en varones y mujeres con y sin hipertrigliceridemia.*

Parámetro	Varones		p	Mujeres		p
	HTG (M±DE)	NTG (M±DE)		HTG (M±DE)	NTG (M±DE)	
Calcio corregido (mg/dl)	9,09±0,33	9,08±0,35	0,8	9,12±0,35	9,19±0,33	0,05
Fósforo (mg/dl)	3,06±0,46	3,02±0,47	0,4	3,48±0,49	3,48±0,47	0,9
Fosfatasa alcalina	70,24±19,86	66,13±19,66	0,04	76,59±24,73	72,97±20,99	0,07
25(OH)D (ng/ml)	22,12±8,14	23,41±7,79	0,1	20,29±7,07	22,91±8,66	0,001
PTHi (pg/ml)	47,77 [38,3-60,2]	52,37 [41,3-63,4]	0,04	52,52 [41,4-66,3]	49,99 [40,5-62,5]	0,1
PINP (ng/ml)	33,02 [26,1-43,6]	35,46 [27,4-44,6]	0,2	40,7 [30,2-57,5]	47,4 [36,6-61,8]	<0,0001
β-CTX (ng/ml)	0,24 [0,16-0,35]	0,27 [0,19-0,38]	0,02	0,32 [0,22-0,50]	0,39 [0,27-0,52]	0,002

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia.

Los valores se expresan como media ± DE. Los valores con distribución no normal, se representan como mediana [rangos intercuartílicos].

Observamos que las mujeres con hipertrigliceridemia presentaron unos niveles de vitamina D más bajos y un recambio óseo menor que las normotrigliceridémicas, siendo dicha diferencia significativa desde el punto de vista estadístico. En los varones, la PTHi y los niveles de β-CTX fueron significativamente menores que los sujetos con hipertrigliceridemia.

V.5.4.3. Parámetros densitométricos (DXA).

Los parámetros densitométricos correspondientes a la población con y sin hipertrigliceridemia, se muestran en la tabla 65. Se objetivan diferencias de la DMO cruda a nivel de la cadera (cuello femoral y cadera total) entre ambos grupos, en particular una mayor masa ósea en sujetos con hipertrigliceridemia.

Tabla 65. Parámetros densitométricos en sujetos con y sin hipertrigliceridemia.

Parámetro	HTG (M±DS)	NTG (M±DS)	p
DMO, CL (g/cm²)	0,968±0,156	0,952±0,156	0,1
<i>T lumbar</i>	-1,15±1,40	-1,26±1,38	0,3
<i>Z lumbar</i>	0,07±1,46	0,07 ±1,43	0,9
DMO, CF (g/cm²)	0,787±0,128	0,751±0,128	<0,0001
<i>T femoral</i>	-0,83±1,01	-1,06± 1,03	0,001
<i>Z femoral</i>	0,43±1,011	0,24± 0,98	0,004
DMO, CT (g/cm²)	0,923± 0,142	0,887±0,139	<0,0001
<i>T cadera</i>	-0,42± 0,99	- 0,67± 0,99	<0,0001
<i>Z cadera</i>	0,35±0,98	0,26±0,97	0,004

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia.

Al estratificar por sexo los resultados de las determinaciones densitométricas, se apreció una mayor DMO cruda en cadera total en el subgrupo de varones hipertrigliceridémicos, mientras que en mujeres, la DMO cruda a nivel de la cadera

RESULTADOS

(cuello femoral y cadera total) fue significativamente superior a la del subgrupo con normotrigliceridemia (tabla 66).

Tabla 66. *Parámetros densitométricos en varones y mujeres con y sin hipertrigliceridemia.*

DMO	Varones			Mujeres		
	HTG (M±DS)	NTG (M±DS)	p	HTG (M±DS)	NTG (M±DS)	p
DMO, CL (g/cm²)	1,004±0,160	1,019±0,158	0,4	0,937±0,147	0,918±0,144	0,2
<i>T lumbar</i>	-0,99±1,46	-0,869±1,44	0,4	-1,29±1,335	-1,459±1,31	0,2
<i>Z lumbar</i>	-0,30±1,48	-0,062±1,51	0,1	0,39±1,364	0,132±1,14	0,04
DMO, CF (g/cm²)	0,828±0,119	0,813±0,122	0,2	0,750±0,124	0,720±0,119	0,007
<i>T femoral</i>	-0,74±0,88	-0,853±0,90	0,2	-0,90±1,110	-1,165±1,08	0,008
<i>Z femoral</i>	0,28±0,94	0,233±0,92	0,6	0,56±1,058	0,241±1,02	0,001
DMO, CT (g/cm²)	0,995±0,121	0,970±0,128	0,05	0,872±0,134	0,85±0,12	0,02
<i>T cadera</i>	-0,24±0,82	-0,41±0,87	0,05	-0,57±1,094	-0,79±1,02	0,02
<i>Z cadera</i>	0,29±0,89	0,185±0,89	0,3	0,59±1,045	0,29±1,01	0,001

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia

Entre los 334 participantes con osteoporosis densitométrica, el 13% presentaba cifras de triglicéridos >150 mg/dl, mientras que el 87% restante no padecían dicha alteración (p=0,04) (tabla 67). Por otra parte, del total de 846 sujetos con osteopenia en cualquiera de las localizaciones estudiadas, el 16% presentaba hipertrigliceridemia, en comparación con el 84% de sujetos normotrigliceridémicos osteopénicos (p=0,04).

RESULTADOS

Tabla 67. Alteraciones de la DMO en pacientes con y sin hipertrigliceridemia.

DMO	Total	HTG n (%)	NTG n (%)	p
Osteoporosis*	334 (21)	41 (1)	293 (87)	0,04
Osteopenia	1298 (52)	219 (16)	1079 (84)	0,04
Normal	452 (28)	82 (18)	370 (82)	0,1
Total	1632 (100)	260 (16)	1372 (84)	-

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia

OP*, T-score <-2,5 DE en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.

Osteopenia, T-score entre -1 y -2,5 DE. Normalidad, T-score >-1 DE.

En la tabla 68, se muestran las alteraciones de la DMO en varones y mujeres con y sin hipertrigliceridemia. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con y sin hipertrigliceridemia.

Tabla 68. Alteraciones de la DMO en varones y mujeres con y sin hipertrigliceridemia.

DMO	Varones			Mujeres		
	HTG n (%)	NTG n (%)	p	HTG n (%)	NTG n (%)	p
Osteoporosis*	16 (20)	65 (80)	0,7	25 (10)	228 (90)	0,07
Osteopenia	107 (21)	397 (79)	0,7	112 (14)	682 (86)	0,08
Normal	45 (22)	163 (78)	0,8	37 (15)	207 (85)	0,3

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia. OP*, T-score <-2,5 DE en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.

Osteopenia, T-score entre -1 y -2,5 DE. Normalidad, T-score >-1 DE.

V.5.4.4. Parámetros ultrasonográficos (QUS).

Los parámetros ultrasonográficos de los pacientes con y sin hipertrigliceridemia, se pueden observar en la tabla 69. Los pacientes con hipertrigliceridemia presentaron una mayor BUA ($p=0,02$) en comparación con los sujetos normotriglicéridémicos.

Tabla 69. *Parámetros ultrasonográficos en pacientes con y sin hipertrigliceridemia.*

Parámetro	HTG ($m \pm DS$)	NTG ($m \pm DS$)	p
SOS (m/sg)	1547,0 \pm 41,9	1543,6 \pm 40,2	0,2
BUA (dB/MHz)	73,4 \pm 20,2	69,7 \pm 22,3	0,02
QUI/Stiffness	93,4 \pm 24,4	90,2 \pm 25,0	0,08

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia.

Sin embargo, al estratificar por sexo, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de sujetos (tabla 70).

Tabla 70. *Parámetros ultrasonográficos en varones y mujeres con y sin hipertrigliceridemia.*

Parámetros ultrasonográficos	Varones			Mujeres		
	HTG (M±DS)	NTG (M±DS)	p	HTG (M±DS)	NTG (M±DS)	p
SOS (m/sg)	1552,4±49,8	1551,09±47,8	0,8	1542,1±32,5	1539,8±35,2	0,5
BUA (dB/MHz)	79,9±26,3	77,59±25,2	0,4	67,50±18,2	65,7±19,5	0,3
QUI/Stiffness	98,2±32,95	95,9±29,4	0,5	88,9±20,3	87,2±21,9	0,4

HTG: hipertrigliceridemia, NTG: normotrigliceridemia.

V.5.4.5. Análisis multivariable.

En las tablas 71 y 72, se representan los modelos crudo y ajustado que analizan la DMO a nivel de columna lumbar, cuello femoral y cadera total, y presencia de hipertrigliceridemia, en varones y mujeres, respectivamente. Al igual que en el caso de los individuos con y sin hipercolesterolemia, se ajustaron los modelos por la edad, el IMC, el consumo de tabaco y alcohol, la ingesta de calcio, el filtrado glomerular, el ejercicio físico, y los antecedentes familiares de fractura de cadera. Adicionalmente se consideró también el ajuste por la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y por los niveles séricos de LDL-C.

No observamos diferencias significativas en el grupo de varones, aunque hubo una tendencia ($p=0,09$) hacia una menor DMO en columna lumbar en los participantes con hipertrigliceridemia respecto a los normotriglicéridémicos, tras ajustar por todos los factores de confusión estudiados.

RESULTADOS

Tabla 71. Análisis multivariable en función de la presencia o no de hipertrigliceridemia en varones.

VARONES		Hipertrigliceridemia		p
Localización	Ajustes	Si m (g/m ²)	No m (g/m ²)	
Columna lumbar	Crudo	1,004 (0,02)	1,018 (0,007)	0,4
	Edad + IMC	0,998 (0,02)	1,020 (0,007)	0,2
	Ajuste global *	0,992 (0,02)	1,019 (0,008)	0,09
Cuello femoral	Crudo	0,828 (0,01)	0,813 (0,006)	0,2
	Edad + IMC	0,811 (0,01)	0,817 (0,005)	0,6
	Ajuste global *	0,811 (0,01)	0,819 (0,006)	0,6
Cadera total	Crudo	0,995 (0,01)	0,970 (0,006)	0,05
	Edad + IMC	0,977 (0,01)	0,975 (0,006)	0,8
	Ajuste global *	0,972 (0,01)	0,972 (0,006)	0,9

*Incluye: edad, IMC, consumo de alcohol y tabaco, ingesta de calcio en la dieta, filtrado glomerular (MDRD4), ejercicio físico y antecedentes familiares de fractura de cadera.

Por otra parte, las mujeres con hipertrigliceridemia tenían una DMO cruda en cadera significativamente mayor que las normotrigliceridémicas. Sin embargo, no

RESULTADOS

hubo diferencias significativas tras ajustar por la edad y el IMC, ni al realizar lógicamente el ajuste completo del modelo.

Tabla 72. Análisis multivariable en función de la presencia o no de la hipertrigliceridemia en mujeres.

MUJERES		Hipertrigliceridemia		p
Localización	Ajustes	Si m (g/m ²)	No m (g/m ²)	
Columna lumbar	Crudo	0,937 (0,01)	0,918 (0,005)	0,2
	Edad + IMC	0,926 (0,01)	0,920 (0,005)	0,7
	Ajuste global *	0,923 (0,01)	0,918 (0,005)	0,7
Cuello femoral	Crudo	0,750 (0,01)	0,720 (0,004)	0,008
	Edad + IMC	0,736 (0,01)	0,722 (0,004)	0,2
	Ajuste global *	0,734 (0,01)	0,717 (0,004)	0,1
Cadera total	Crudo	0,872 (0,01)	0,846 (0,004)	0,02
	Edad + IMC	0,855 (0,01)	0,848 (0,004)	0,5
	Ajuste global *	0,851 (0,01)	0,840 (0,004)	0,3

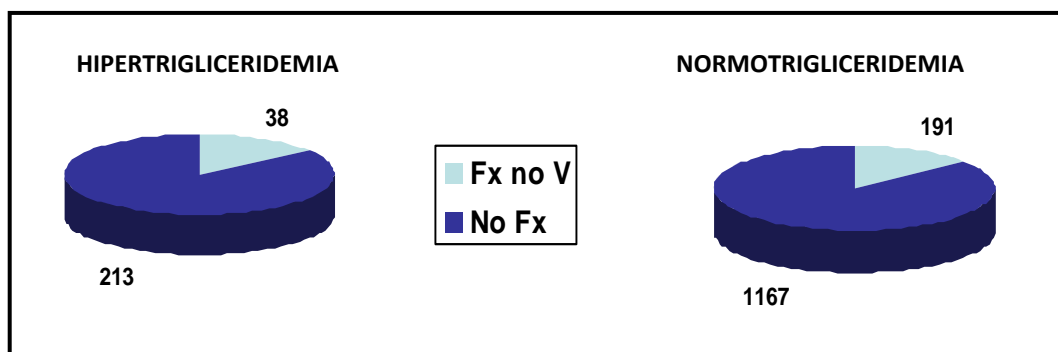
* Incluye: edad, IMC, años de menopausia, consumo de alcohol y tabaco, ingesta de calcio en la dieta, filtrado glomerular (MDRD4), ejercicio físico y antecedentes familiares de fractura de cadera.

V.5.4.6. Prevalencia de fracturas.

- **Fracturas no vertebrales.**

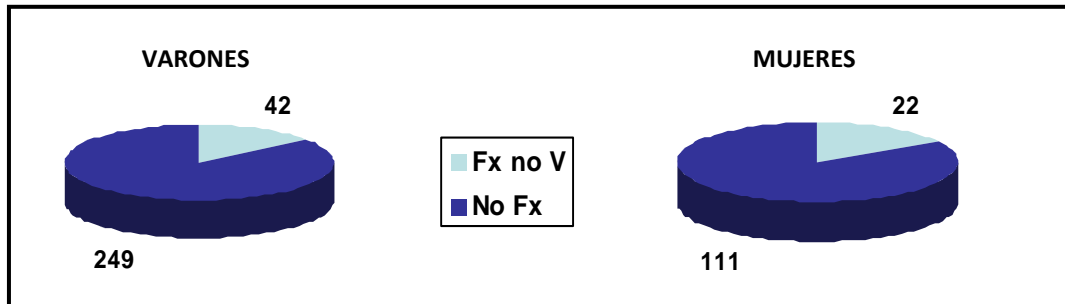
Se evidenciaron 300 fracturas no vertebrales en 229 pacientes, cuya distribución en función de la hipertrigliceridemia se representa en la figura 43. No objetivamos diferencias significativas en la población con fractura no vertebral en función de la presencia o no de hipertrigliceridemia ($p=0,6$).

Figura 43. *Pacientes con fracturas no vertebrales prevalentes en función de la presencia o no de hipertrigliceridemia.*



La distribución de los participantes del estudio con fracturas no vertebrales prevalentes, estratificada por sexo, se muestra en la figura 44. Tampoco se observan diferencias significativas en función del género y la presencia de la hipertrigliceridemia.

Figura 44. Varones y mujeres con hipertrigliceridemia y fractura no vertebral prevalente.

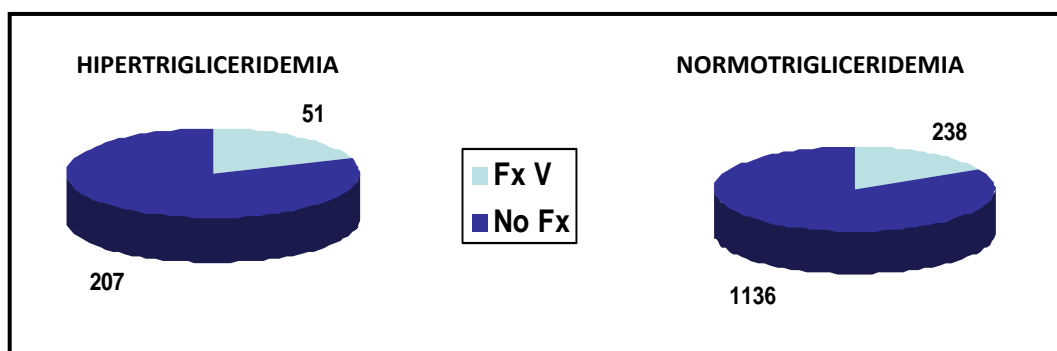


La OR cruda para el total de la muestra fue de 1,09; IC95% (0,75-1,59) y la ajustada por edad e IMC fue de 1,00 (0,68-1,50), ambas no significativas. Tampoco hubo diferencias al considerar la asociación de la hipercolesterolemia y la fractura no vertebral en ambos sexos: OR ajustada por edad e IMC, 0,91 (0,50-1,66); $p=0,8$, en los varones y 1,06 (0,62-1,80); $p=0,8$, en las mujeres. El ajuste por las demás covariables consideradas no modificó la significación estadística del modelo.

- **Fracturas vertebrales.**

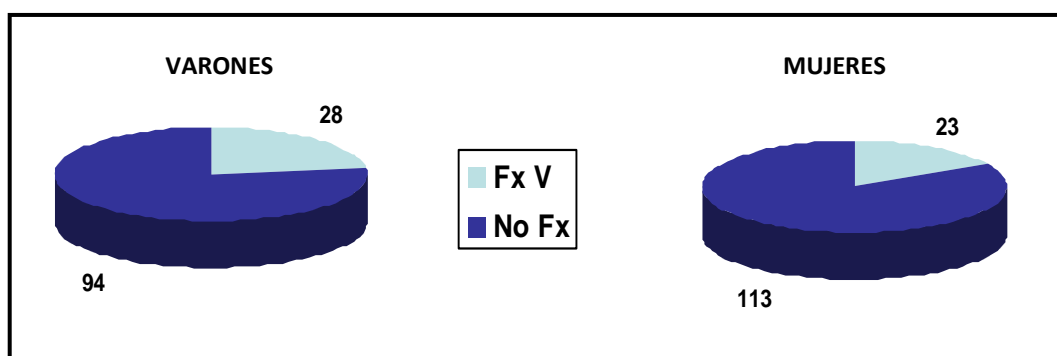
En el examen radiológico realizado según el protocolo del estudio, se objetivaron 358 fracturas vertebrales en 289 pacientes (figura 45). No se objetivaron diferencias significativas entre los sujetos con hipertrigliceridemia, en comparación con los sujetos normotriglicéridémicos ($p=0,4$).

Figura 45. *Pacientes con hipertrigliceridemia y fracturas vertebrales prevalentes.*



En la figura 46, mostramos los individuos con fracturas vertebrales, estratificados por sexo con y sin alteraciones analíticas de los parámetros de triglicéridos.

Figura 46. *Fracturas vertebrales prevalentes en sujetos con hipertrigliceridemia, por sexo.*



La OR cruda para el total de la muestra fue de 1,17; IC95% (0,84-1,65) y la ajustada por edad e IMC fue de 1,21 (0,85-1,73), ambas no significativas. Tampoco hubo diferencias al considerar la asociación de la hipercolesterolemia y la fractura vertebral en ambos sexos: OR ajustada por edad e IMC, 1,30 (0,79-2,13); p=0,3, en

RESULTADOS

los varones y 0,99 (0,59-1,67); $p=0,9$, en las mujeres. El ajuste por las demás covariables consideradas no modificó la significación estadística del modelo.

VI. DISCUSIÓN

Durante la última década se han planteado varias teorías acerca de la conexión entre el metabolismo óseo y los factores de riesgo de la ECV, aunque la naturaleza exacta de dicho nexo continúa sin definirse con claridad. La dislipemia y la osteoporosis son enfermedades crónicas de elevada prevalencia, clínicamente asintomáticas hasta la aparición de sus complicaciones, que habitualmente conllevan una alta morbimortalidad. A pesar de la existencia de trabajos que han analizado la asociación entre el metabolismo lipídico y el óseo, uno de los pilares de la conexión “arterosclerosis-osteoporosis”, los resultados publicados hasta ahora no han sido concluyentes.

La mayoría de los trabajos no son comparables entre sí, debido a la metodología empleada y a los sujetos analizados, casi siempre mujeres posmenopáusicas. Además, muchos estudios han incluido pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes, por lo que los resultados han sido poco consistentes. La cuestión principal radica, probablemente, en si existe una relación directa entre los lípidos plasmáticos y la DMO, o si esa hipotética asociación puede deberse a factores de confusión (el estado estrogénico en el caso de las mujeres, principalmente). Por otro lado, escasean los trabajos que describan dicha relación en los varones^{157,158,159}. En el presente trabajo, hemos evaluado la relación entre los lípidos plasmáticos y diversos aspectos del metabolismo óseo en una amplia muestra de varones mayores de 50 años y mujeres posmenopáusicas, en un estudio anidado en una cohorte prospectiva de base poblacional.

Los resultados de esta tesis doctoral son lo suficientemente extensos como para estructurar su discusión en diferentes apartados, ciñéndonos a la relación entre la dislipemia y los parámetros del metabolismo óseo, que constituye el objetivo principal de nuestra investigación.

VI.1. Perfil lipídico y parámetros del metabolismo óseo

VI.1.1. Perfil lipídico y hormonas calciotropas

25(OH)D

Se ha sugerido que la asociación entre la vitamina D y la ECV podría explicarse por un efecto beneficioso de aquella sobre el perfil lipídico. Esta hipótesis ha sido sustentada por varios estudios transversales y, de hecho, hay un consenso general en que los niveles altos de 25(OH)D suelen asociarse con un perfil lipídico favorable^{223,225}. Sin embargo, las asociaciones encontradas en los estudios observacionales no implican causalidad, particularmente en el caso de la vitamina D, aunque por el momento constituyen la mejor evidencia disponible.

En nuestro trabajo, hemos objetivado una relación inversa entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y las de colesterol total, HDL-C, triglicéridos y colesterol no HDL, en la población total de la Cohorte, tras el ajuste por la edad y el IMC. La PTH mostró una correlación positiva solamente con los niveles de HDL-C. Al estratificar por sexo, se mantiene la asociación de la vitamina D con los triglicéridos, en ambos sexos (y con la PTH, pero solo en el caso de los varones). No obstante, la relación inversa entre la 25(OH)D y el HDL-C, se sigue evidenciando en los varones, pero se cancela en las mujeres.

Jorde et al.¹⁸⁴, han publicado una reciente revisión de 22 estudios transversales con datos sobre la relación entre la 25(OH)D y el perfil lipídico, y 10 ensayos clínicos de intervención con vitamina D, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En todos los estudios transversales analizados se observó una asociación positiva de la 25(OH)D con los niveles séricos de HDL-C y negativa

con los de triglicéridos. Sin embargo, los estudios de intervención mostraron resultados dispares respecto a esta asociación, mostrando que el efecto de la suplementación con vitamina D sobre los lípidos séricos es a día de hoy, inconsistente. En este sentido, un reciente trabajo ha señalado que el efecto de la vitamina D sobre el perfil lipídico parece estar limitado a los pacientes en tratamiento con estatinas y se debe probablemente al descenso de la absorción del colesterol. Además los autores sugieren que el efecto de los metabolitos de la vitamina D sobre los lípidos séricos se evidencian mejor midiendo la fracción libre de la 25(OH)D y no la total²²⁶.

Nuestros resultados son similares a los del estudio Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D (WHI-CaD)¹⁸¹, que analizó a 292 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 79 años, y en el que se observó una asociación inversa entre la concentración de vitamina D y los triglicéridos séricos. Los autores, al igual que en nuestro grupo de mujeres, tampoco encontraron una relación significativa de la vitamina D con el HDL-C ni con el LDL-C. Este resultado podría apoyar un potencial efecto perjudicial de los niveles altos de triglicéridos (por ejemplo en pacientes con síndrome metabólico) sobre el metabolismo óseo (a mayor cifra de triglicéridos, menores niveles de 25(OH)D y mayor elevación de la PTH). Es más, se ha sugerido que los niveles adecuados de vitamina D podrían tener un efecto beneficioso sobre los componentes del síndrome metabólico, especialmente en sujetos obesos¹⁸¹.

Los estudios referentes a la asociación entre las hormonas calciotropas y los parámetros lipídicos son escasos en los varones. Karhapaa et al.¹⁸², analizaron a 909 varones finlandeses con edades comprendidas entre los 45 y 70 años, encontrando una asociación inversa entre la concentración de 25(OH)D y los niveles de colesterol total, de LDL-C y de triglicéridos, manteniéndose ésta significativa tras los ajustes por

las principales variables de confusión. Sin embargo, al igual que en nuestro trabajo, no hallaron ninguna relación entre los niveles de 25(OH)D y el HDL-C, aunque observaron que los niveles bajos de 1,25(OH)D, la forma activa de la vitamina, se asociaban con niveles bajos de HDL-C. Nosotros no hemos medido las concentraciones de 1,25(OH)D por lo que no podemos confirmar estos hallazgos.

Finalmente, se ha sugerido en algunos estudios transversales²²⁷ que la relación entre la vitamina D y los lípidos séricos podría estar mediada por la testosterona plasmática, dada la asociación positiva y bidireccional entre ambas hormonas. Sin embargo, los datos en este sentido no son concluyentes en la actualidad.

El análisis de las gráficas que muestran la relación entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D y los terciles de triglicéridos, arroja datos consistentes en ambos sexos, es decir, cuanto más bajas son las cifras de triglicéridos más elevadas son las concentraciones de la vitamina D (significativo solo en el caso de las mujeres). Esto iría a favor de un efecto perjudicial sobre el hueso en pacientes con hipertrigliceridemia y con síndrome metabólico.

Parathormona

Respecto a la PTHi, sus niveles se asociaron de forma directa con la concentración de HDL-C en la población global analizada en nuestro trabajo. Sin embargo, tras la estratificación por sexo, esta asociación solo se mantuvo en el caso de los varones. En el grupo de mujeres, no hallamos ninguna correlación entre los niveles de PTHi y el perfil lipídico.

Son escasos los trabajos que han considerado la posible asociación entre la PTHi y los parámetros del metabolismo lipídico^{185,186,187,188}, aunque prácticamente ninguno la analiza de forma explícita. Así, Reis et al. describieron una relación directa entre los niveles de PTHi y los de HDL-C y la presencia de síndrome metabólico, solamente en el subgrupo de varones ancianos⁸⁸. Estos resultados son similares a los hallados por nosotros. El hecho de no encontrar esta asociación en las mujeres podría deberse a la diferencia en la biodisponibilidad y en la absorción del calcio en ambos sexos y al estado estrogénico.

Del análisis de los terciles de los diversos parámetros lipídicos estudiados y los niveles de hormonas calciotropas, merece la pena comentar brevemente los hallazgos de los triglicéridos séricos. En el caso de los varones, los niveles de PTHi disminuyen más en los sujetos con cifras basales de triglicéridos más elevadas, mientras que el comportamiento de la hormona en las mujeres es inverso (niveles más bajos en el primer tercil de triglicéridos).

VI.1.2. Perfil lipídico y marcadores de remodelado óseo (MRO).

Son escasos los trabajos que analizan la posible relación entre los MRO y los lípidos séricos. Nosotros hemos hallado una correlación inversa, ajustada por la edad y el IMC, entre los niveles de colesterol total y el PINP; entre los triglicéridos y el PINP y el CTX y entre el colesterol no-HDL y ambos MRO, aunque solamente en el grupo de mujeres. No hemos observado ninguna asociación entre los MRO y los parámetros lipídicos en los varones. Estos resultados son difíciles de comparar con otros trabajos publicados, debido a la disparidad en los MRO analizados y a razones étnicas y geográficas. No obstante, podríamos decir que, en las mujeres posmenopáusicas, a

medida que aumentan los niveles de colesterol y triglicéridos, disminuye el recambio óseo.

Al analizar los terciles séricos de triglicéridos hemos observado que los sujetos en el primer tercil (en ambos sexos) tenían unos niveles de PINP y de CTX significativamente más altos que los individuos en el tercer tercil. Estos resultados sugieren que son los triglicéridos los lípidos séricos más interrelacionados con los MRO.

VI.1.3. Perfil lipídico y parámetros densitométricos centrales (DXA).

Nuestros resultados muestran una asociación negativa entre el HDL-C y la DMO en las tres localizaciones estudiadas, en la población total del estudio, tanto en crudo, como tras el ajuste por edad e IMC. Sin embargo esta correlación desaparece al estratificar por el género. En este sentido, numerosos estudios han intentado evaluar si existe una relación entre el HDL colesterol y la DMO en humanos²²⁸, con resultados no concluyentes, dada la influencia de múltiples factores de confusión, incluyendo la edad, la dieta, el sexo, la raza, el estado hormonal, el número de sujetos estudiados y su carga genética. De forma global, y aunque por las razones mencionadas los estudios son difíciles de comparar entre sí, los datos disponibles irían a favor de una asociación entre ambos fenotipos. Sin embargo, esta asociación es muy dependiente del contexto considerado y los datos actuales son insuficientes para definir la especificidad de esta relación entre el HDL colesterol y la DMO. Desde un punto de vista genético hay suficiente evidencia para concluir que la DMO y el colesterol HDL están genéticamente ligados. Desde un punto de vista celular, se ha demostrado que el HDL puede actuar directamente sobre los osteoblastos y los

osteoclastos (los primeros pueden internalizar y degradar ciertas subclases de HDL y los segundos pueden ceder colesterol a las partículas HDL e inducir su apoptosis)^{229,230}.

Al estratificar los datos por sexo, hemos hallado una asociación positiva tras ajustar por la edad y el IMC, entre el colesterol total y el LDL colesterol con las DMO en cadera (cuello femoral y cadera total) en los varones del estudio. Sin embargo no encontramos ninguna asociación en el grupo de mujeres. Estos datos sugieren que un perfil lipídico desfavorable puede tener un efecto protector para el hueso.

Aunque sorprendentes en parte, nuestros datos son similares a los de un estudio italiano, llevado a cabo en 427 varones sanos. Los autores observaron que los sujetos con el perfil lipídico más favorable presentaban los menores valores de DMO, independientemente de la edad, el IMC, el tabaquismo, o la ingesta de calcio en la dieta.

Los mismos autores analizaron, en otro estudio posterior¹⁵⁷, una cohorte clínica (236 mujeres pre y posmenopáusicas, con una media de edad de 59±12 años) y una cohorte comunitaria (265 varones y 481 mujeres posmenopáusicas, con una media de edad de 72±3 años), y demostraron que el perfil lipídico estaba relacionado con la masa ósea en ambos sexos. Así, en la cohorte clínica, hallaron una asociación positiva entre la DMO lumbar y de cadera total con el LDL-C ($p<0,05$), los triglicéridos ($p<0,05$), y la Apo B ($p<0,001$), y negativa con el HDL-C ($p<0,05$) y la Apo A ($p<0,0001$), tras el ajuste por la edad y el IMC. En la cohorte comunitaria, encontraron una relación significativa entre la DMO corporal total y de cadera total con el perfil lipídico en ambos sexos. Esta fue significativamente negativa para el HDL-C, y positiva para el colesterol total, triglicéridos y LDL-C, tras el ajuste por las principales

variables de confusión. En nuestro estudio no se realizaron las determinaciones de apolipoproteínas, constituyendo dicho factor una limitación del presente trabajo.

Makovey et al.¹⁵³, en un estudio de 497 mujeres gemelas australianas, con edades comprendidas entre los 20 y los 81 años (224 pre y 273 posmenopáusicas con y sin uso de THS), mostró una modesta relación inversa entre el colesterol total y el LDL-C con la DMO corporal total y de columna lumbar en mujeres posmenopáusicas que no usaban THS, en comparación con las que sí la utilizaban. Tras el ajuste por las principales variables de confusión (edad, IMC, triglicéridos, consumo de alcohol y tabaco), dicha asociación permaneció significativa para el colesterol total y la DMO corporal total y de columna lumbar, y para el LDL-C y la DMO lumbar. También se encontró una asociación negativa entre el HDL-C y la DMO de cadera en mujeres premenopáusicas y las expuestas a THS, que perdió la significación tras el ajuste por las variables de confusión. En nuestro estudio, no se encontró ninguna relación significativa entre el perfil lipídico y la DMO en el sexo femenino y además, nosotros excluimos explícitamente a las mujeres en tratamiento hormonal, por lo que no podemos establecer comparaciones directas. Nuestros datos, en las mujeres, son similares a los del estudio NHANES III¹⁵⁶, realizado en 13.592 individuos de ambos sexos, en el que tampoco se evidencia relación entre el perfil lipídico y la DMO en cadera, tras el ajuste por las variables de confusión.

Recientemente, en la Cohorte de Hertfordshire (Reino Unido), Dennison et al.¹⁵⁸ encontraron que la DMO en cadera total aumentaba al hacerlo los niveles de colesterol total y de LDL-C en los 465 varones incluidos. Sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa. También incluyeron un grupo de 448 mujeres y en conjunto observaron que las asociaciones entre los parámetros lipídicos y la DMO se cancelaban al ajustar por el porcentaje de grasa corporal, por lo que sugirieron que

la adiposidad podría ser un factor de confusión a tener en consideración a la hora de evaluar la potencial asociación entre el metabolismo lipídico y el óseo.

Cui et al.²²⁵ describieron una asociación inversa entre los terciles de triglicéridos y la DMO lumbar en 375 mujeres premenopáusicas, que permaneció significativa tras ajustar por las variables de confusión. En nuestro estudio la asociación de los terciles de triglicéridos y la DMO solo fue significativa en el caso de la medición en la cadera total, en las mujeres posmenopáusicas.

VI.1.4. Perfil lipídico y parámetros ultrasonográficos (QUS).

Solamente hemos encontrado un trabajo, con la población del Longitudinal Aging Study Amsterdam, llevado a cabo en 620 varones y 635 mujeres con edades comprendidas entre 65 y 88 años, que analiza la posible asociación entre los lípidos séricos y los QUS en calcáneo. Así, Buizert et al.¹⁶⁰ mostraron que los niveles séricos de HDL-C estaban significativa e inversamente relacionados con el SOS y el BUA, tanto en varones como en mujeres. Según los datos obtenidos de dicho estudio, se podría deducir que un perfil lipídico recomendable para la prevención de ECV puede ser desfavorable para las determinaciones de QUS.

Nuestros hallazgos en este sentido, muestran también una relación inversa entre el HDL-C y el BUA en la población global del estudio, permaneciendo dicha relación significativa tras los ajustes por edad e IMC. Sin embargo, la asociación se cancela al estratificar por el sexo. Por lo tanto de estos datos podemos concluir que no parece existir una asociación relevante entre los parámetros ultrasonográficos óseos y las determinaciones lipídicas estudiadas.

VI.1.5. Perfil lipídico y fracturas.

En el total de la población estudiada, objetivamos que los sujetos con fractura no vertebral prevalente presentaban niveles más bajos de HDL-C que los sujetos no fracturados. Dicha diferencia desaparece en el grupo de los varones, mientras que en las mujeres, la presencia de una fractura no vertebral prevalente se asoció con unos niveles más bajos de HDL-C y con concentraciones más altas de triglicéridos. Esto parece indicar que, en el caso de las mujeres, un perfil compatible con una “dislipemia aterógena” (HDL-C bajo y triglicéridos elevados), se da con mayor frecuencia en aquellas con el antecedente de fractura no vertebral. Sin embargo, este dato hay que interpretarlo con cautela si tenemos en cuenta, por ejemplo, que no se ha considerado el tiempo transcurrido desde la fractura hasta la inclusión en el estudio.

Respecto a la fractura vertebral radiológica prevalente, no hemos observado diferencias significativas en los parámetros lipídicos de los sujetos con y sin fractura, ni en la muestra global, ni en la estratificada por sexo. Nuestros datos coinciden con los de Cummings et al.¹⁹², que en un estudio de casos y controles procedentes de la cohorte SOF, estudiaron el perfil lipídico en 300 mujeres norteamericanas que habían sufrido una fractura de cadera o una fractura vertebral radiológica. No se encontró ninguna asociación entre los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C o HDL-C y la fractura vertebral o de cadera, una vez realizado el ajuste por la edad y el peso corporal.

En contraposición a nuestros datos, varios investigadores encontraron niveles más bajos de colesterol total y LDL-C en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales^{152,193}. Sivas et al.¹⁹³, en un estudio realizado en 107 mujeres posmenopáusicas de origen turco, con edades comprendidas entre los 45 y 79 años,

mencionan que el incremento de 1 mg/dl de colesterol total, desciende el riesgo de padecer una fractura vertebral en 2,2%. El Tromso Study, una cohorte prospectiva de 12.780 varones y 14.211 mujeres de entre 25 y 98 años, seguidos durante 6 años (1994-2001), mostró que los niveles bajos de HDL-C ejercían un efecto protector frente al riesgo de fractura en varones y mujeres obesos¹⁸⁹.

VI.2. Índices aterogénicos y parámetros de metabolismo óseo

Los índices aterogénicos representan una herramienta útil para evaluar el riesgo cardiovascular, que en la actualidad alguna de las guías clínicas de manejo de la dislipemia aconsejan determinar en algunos pacientes de riesgo. Sin embargo, los trabajos que analizan la potencial asociación entre estos índices lipídicos y el metabolismo óseo son escasos.

VI.2.1. Índices aterogénicos y hormonas calciotropas.

En la muestra global, hemos detectado una asociación inversa entre el logTG/HDL-C y la concentración de 25(OH)D, que se mantuvo significativa en las mujeres pero no en los varones. Respecto a la PTH, observamos una correlación inversa entre el cociente CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C y No HDL-C/HDL-C con los niveles de PTHi, en la población total, que se mantiene significativa en los varones. En las mujeres del estudio objetivamos una relación directa entre logTG/HDL-C y los niveles de PTHi. Esta relación es congruente con la observada en el caso de la 25(OH)D y pone de nuevo de manifiesto que un perfil congruente con una dislipemia aterógena puede aumentar la PTH y reducir la 25(OH)D y por ende, ser perjudicial para el hueso. No disponemos de otros estudios que describan la potencial asociación entre los índices aterogénicos y las hormonas calciotropas.

VI.2.2. Índices aterogénicos y marcadores de remodelación ósea.

El comportamiento de los MRO respecto a los índices aterogénicos fue similar al de las hormonas calciotropas. Merece destacar que, en la muestra global, objetivamos una asociación indirecta entre los cuatro índices aterógenos estudiados y

la concentración de PINP. En cambio, los niveles de β -CTX se relacionan inversamente con el cociente CT/HDL-C y el logTG/HDL-C.

Al realizar la estratificación por sexo, hallamos una correlación negativa entre los niveles de PINP y los cocientes logTG/HDL-C y no HDL-C/HDL-C, en el grupo de mujeres. En los varones, encontramos una relación inversa entre β -CTX y logTG/HDL-C. Las concentraciones de β -CTX también se asociaron negativamente con los cocientes logTG/HDL-C y no HDL-C/HDL-C en las mujeres de la Cohorte. Estos datos sugieren que los sujetos con dislipemia aterógena (niveles bajos de HDL y elevados de triglicéridos) tienden a presentar un remodelado bajo. Este hecho no deja de ser curioso, puesto que en estos pacientes los niveles de 25OHD suelen ser bajos y los de PTH altos, lo cual es concordante con un efecto perjudicial para el metabolismo óseo y sin embargo los MRO muestran valores bajos. En este sentido, cabe señalar que nuestro grupo ha publicado recientemente unos hallazgos similares en mujeres con síndrome metabólico (que habitualmente se acompaña de una dislipemia aterogénica). Un mecanismo plausible para justificar el bajo recambio óseo en estos pacientes, es la obesidad, dada la alta carga mecánica que conlleva. Otra explicación sería que muchos de estos sujetos fuesen diabéticos puesto que niveles bajos de PINP y de CTX se han asociado con esta enfermedad¹¹⁵.

En todo caso, tampoco disponemos de estudios que relacionen explícitamente los parámetros descritos con los MRO.

VI.2.3. Índices aterogénicos y parámetros densitométricos.

Hemos analizado las asociaciones de los cocientes lipídicos con los parámetros densitométricos a nivel de la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total en la población global del trabajo, encontrando una fuerte correlación positiva

entre CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C y logTG/HDL-C con la DMO ajustada por edad e IMC a nivel de todas las localizaciones estudiadas. Hallamos una asociación más modesta entre el logTG/HDL-C y la DMO de cadera total, así como entre no HDL-C/HDL-C y la DMO en cadera (cuello femoral y cadera total) en los varones. En las mujeres, el índice logTG/HDL-C se relacionó positivamente con la DMO en las tres localizaciones estudiadas, y el cociente no HDL-C/HDL-C con la DMO de cadera (cuello femoral y cadera total). De nuevo, estos datos corroboran la hipótesis de que un perfil lipídico más desfavorable se asocia con una mayor DMO, en especial en las mediciones de cadera.

Datos similares fueron publicados por Adami et al.¹⁵⁷, quienes describieron una correlación positiva entre la DMO corporal y de cadera (ajustada por las variables de confusión) y el cociente LDL-C/HDL-C en varones y mujeres italianos. En la Cohorte de Hertfordshire, se comunicó una asociación negativa entre el HDL-C/LDL-C y la DMO de fémur proximal en varones y mujeres, cuya significación persistió tras el ajuste por las variables de confusión¹⁴⁸. En el mismo estudio, no se encontró significación estadística entre la DMO de columna lumbar y HDL-C/LDL-C.

Hemos analizado el comportamiento de estos cocientes aterógenos en sujetos con y sin osteoporosis densitométrica. Todos ellos presentaban valores más elevados en los pacientes sin osteoporosis, aunque solamente el cociente logTG/HDL-C permaneció significativo en el grupo de mujeres, al estratificar por sexo. No tenemos, sin embargo, datos de otros trabajos que puedan compararse con los nuestros.

VI.2.4. Índices aterogénicos y parámetros ultrasonográficos.

En nuestra muestra, encontramos una correlación directa entre el cociente logTG/HDL-C y los tres parámetros ultrasonográficos estudiados (SOS, BUA y e índice QUI). En varones, no objetivamos ninguna relación entre los índices aterógenos y dichos parámetros. En las mujeres, sin embargo, persiste la asociación entre logTG/HDL-C y los tres parámetros ultrasonográficos.

El único trabajo que analiza la posible asociación entre alguno de estos índices aterogénicos y los parámetros ultrasonográficos en calcáneo es el de Buizert et al.¹⁶⁰ Estos autores encontraron una relación directa y significativa entre el cociente CT/HDL-C y los valores de SOS y BUA en calcáneo en 620 varones y 635 mujeres con edades de entre 65 y 88 años de origen holandés.

Es difícil sacar ninguna conclusión a la luz de estos dos trabajos, aunque de sus datos se puede desprender que tanto la elevación del colesterol total y de los triglicéridos como el descenso del HDL-C podrían jugar algún papel en la calidad ósea de estos sujetos. El significado de estos hallazgos es incierto y se precisan más estudios en este sentido para profundizar en la relación lípidos-QUS.

VI.2.5. Índices aterogénicos y fracturas por fragilidad.

Globalmente los pacientes con antecedente de fractura no vertebral por fragilidad, presentaban valores significativamente más altos de los índices aterogénicos que los sujetos sin fractura, a excepción del índice colesterol no HDL/HDL-C. En el grupo de los varones no observamos diferencias significativas entre los índices mencionados y la prevalencia de fractura no vertebral, mientras que en las mujeres las diferencias fueron significativas para los cocientes CT/HDL-C,

logTG/HDL-C y no HDL-C/HDL-C. Estos datos son congruentes con los hallados para los parámetros lipídicos individuales y apoyan el hecho de que los sujetos con un perfil lipídico más desfavorable son los que presentan más frecuentemente un antecedente de fractura no vertebral.

Sin embargo, en el caso de la fractura vertebral radiológica, no hemos encontrado ninguna relación significativa con los índices aterógenos, por lo que en este tipo de fractura (hueso trabecular) no parece existir una influencia, al menos relevante, de las concentraciones de los lípidos séricos.

VI.3. Hipercolesterolemia y metabolismo óseo.

Es pertinente iniciar esta sección justificando la elección del punto de corte para definir la hipercolesterolemia que se ha seguido en este trabajo. Concretamente, con la finalidad de poder comparar nuestro estudio con otras publicaciones que describen la relación entre el perfil lipídico y la masa ósea, hemos establecido como definición de hipercolesterolemia la elevación del colesterol total por encima de 220 mg/dl y/o de los niveles de LDL-C por encima de 140 mg/dl¹⁶⁸.

Con estas cifras, la prevalencia de hipercolesterolemia se situó en el 60% (51% en los varones y 65% en las mujeres). Estas cifras son superponibles a las publicadas a nivel nacional, que hablan de una prevalencia de hipercolesterolemia de entre el 50 y el 60% en adultos de edades medias²³¹. Dado que algunos autores consideran que las cifras de colesterol sérico por encima de 200 mg/dl pueden ser indicativas de hipercolesterolemia, también hemos tenido en cuenta este punto de corte y se han realizado los análisis estadísticos en este sentido, siendo los resultados superponibles a los expuestos para el punto de corte seleccionado por nosotros y que se muestran en esta tesis doctoral.

A continuación comentamos los resultados obtenidos para cada una de las asociaciones estudiadas entre la hipercolesterolemia y los distintos aspectos del metabolismo óseo.

VI.3.1. Hipercolesterolemia y hormonas calciotropas.

Hemos analizado las concentraciones de las hormonas calciotropas en función del diagnóstico de hipercolesterolemia, no hallando diferencias significativas en la muestra global, ni estratificada por sexo. Resultados similares se han publicado en el

estudio NHANES III, previamente comentado¹⁵⁶, en el que los niveles de 25(OH)D no variaron en ninguno de los quintiles del colesterol total sérico, LDL-C o HDL-C. Por tanto, en nuestra muestra no parece que los niveles de vitamina D ni de PTH jueguen un papel, al menos relevante, en el metabolismo óseo de los pacientes con hipercolesterolemia.

VI.3.2. Hipercolesterolemia y marcadores de remodelado óseo.

Nuestros datos tampoco muestran diferencias sustanciales en la población con y sin hipercolesterolemia referente a la concentración de los MRO en la población global, aunque en mujeres hipercolesterolémicas los niveles de PINP fueron significativamente más bajos que en las normocolesterolémicas, lo que sugiere una menor formación ósea en este grupo.

En este aspecto concreto, los resultados de los diferentes trabajos han sido poco consistentes. Así, Majima et al.¹⁶⁸, estudiaron a 281 pacientes de origen japonés con hipercolesterolemia (141 varones y 140 mujeres, con una media de edad de 58 ± 12 años y 59 ± 13 años, respectivamente) y 267 sujetos control (167 varones y 100 mujeres, con una media de edad de 59 ± 13 años y 61 ± 17 años respectivamente), determinando como MRO, la fosfatasa alcalina ósea (FAO) y el NTX séricos. Concluyeron que los niveles de NTX fueron mayores en los pacientes con hipercolesterolemia (colesterol total >220 mg/dl o LDL-C >140 mg/dl), tanto en varones como en mujeres. Además, en las mujeres con hipercolesterolemia los niveles de FAO fueron más elevados que en las mujeres con niveles normales de colesterol. Por otra parte, la elevación de los MRO se mantuvo a pesar del ajuste por las variables de confusión. Por tanto, en esta población los pacientes con hipercolesterolemia tienen un mayor recambio óseo, independientemente del género.

Sin embargo, y en consonancia con nuestros datos, Brownbill et al.¹⁶⁹ tampoco encontraron ninguna relación entre la hipercolesterolemia (en este caso definida como un colesterol total >240 mg/dl) y los MRO (osteocalcina sérica y NTx en orina) en 136 mujeres posmenopáusicas de origen norteamericano y de edades comprendidas entre los 57 y los 88 años.

Por tanto, los trabajos que valoran estos aspectos son escasos y, además, son difíciles de comparar dada la variabilidad geográfica, étnica de las personas estudiadas y el empleo de distintos MRO.

VI.3.3. Hipercolesterolemia y parámetros densitométricos.

En la población global, no evidenciamos diferencias significativas en la DMO entre los sujetos con o sin hipercolesterolemia. Sin embargo, observamos diferencias en función del sexo. Así, los varones con hipercolesterolemia presentaban una mayor DMO cruda en cuello femoral y cadera total en comparación con los controles. Dicha asociación se mantuvo significativa tras el ajuste por las variables confusoras consideradas en el análisis multivariable (edad, IMC, consumo de alcohol y tabaco, ingesta de calcio, filtrado glomerular, ejercicio y antecedentes familiares de fractura de cadera). La inclusión en el modelo de la hipertensión arterial, la diabetes y el LDL-C no modificó los resultados. Cabe destacar la consistencia de la asociación hallada, tras los ajustes por múltiples variables de confusión, que no hemos observado en otros estudios.

No encontramos, sin embargo, asociación entre la presencia de hipercolesterolemia y la DMO cruda o ajustada, en las mujeres analizadas, lo que

indica una clara diferencia en función del sexo, en la que posiblemente puedan influir otros factores, como los genéticos o los hormonales.

Nuestro hallazgo de una mayor DMO en la cadera, en varones hipercolesterolémicos respecto a los normocolesterolémicos, es interesante y a la vez sorprendente. No obstante, se han descrito resultados similares en cohortes de origen italiano¹⁵⁷, lo que sugiere que en los países mediterráneos como Italia y España la hipercolesterolemia podría relacionarse con una mayor DMO, especialmente en la cadera. Estos hallazgos, de confirmarse en otros estudios, podrían ser útiles para interpretar, por ejemplo, el efecto de las estatinas sobre la DMO y las fracturas en estas poblaciones.

Por otra parte, nuestros datos no coinciden con los comunicados en algunas poblaciones asiáticas y norteamericanas^{150,152,156,232}, aunque no en todas. Así, Brownbill et al.¹⁶⁹ observaron que las mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia (definida como un colesterol total >240 mg/dl) presentaban una mayor DMO en la medición corporal total y en cadera (exceptuando el cuello femoral). Sin embargo, en el estudio NHANES III no se halló ninguna asociación entre los niveles lipídicos y la DMO en cadera en ambos sexos, tras ajustar por las variables de confusión consideradas, en ningún sexo. Esta discrepancia entre estos datos y los encontrados en poblaciones europeas sugiere que otros factores, como la herencia genética y quizás factores dietéticos y geográficos, podrían jugar un papel en la asociación entre la hipercolesterolemia y la DMO.

VI.3.4. Hipercolesterolemia y parámetros ultrasonográficos.

Respecto a los QUS, los pacientes con hipercolesterolemia presentan valores significativamente inferiores de BUA y en el índice QUI/Stiffness. Al estratificar por sexo, esta asociación desaparece, aunque, en el caso del BUA, permanece una tendencia similar en las mujeres con hipercolesterolemia ($p=0.06$).

Son escasos los trabajos que estudian la posible asociación entre los parámetros ultrasonográficos en calcáneo y el metabolismo lipídico. Buizert et al.¹⁶⁰ tampoco encontraron ninguna asociación entre la hipercolesterolemia y el SOS o el BUA a nivel de calcáneo en 620 varones y 635 mujeres de origen holandés. Sin embargo, Nuzzo et al.¹⁵⁴, en un estudio de 256 mujeres italianas posmenopáusicas con y sin hipercolesterolemia, objetivaron una reducción estadísticamente significativa del SOS a nivel de la mano (segunda a quinta falange proximal de la mano no dominante), en pacientes con hipercolesterolemia (definida como un colesterol total >200 mg/dl) en comparación con los controles. Estos autores sugieren que la hipercolesterolemia *per se* podría ser un factor de riesgo de deterioro de la calidad del hueso.

Por tanto, con los datos disponibles en la actualidad, no podemos sacar conclusiones firmes sobre el papel de los QUS en los sujetos con hipercolesterolemia.

VI.3.5. Hipercolesterolemia y fracturas por fragilidad.

Nuestros hallazgos no mostraron diferencias significativas, ni en los modelos crudos ni en los multivariados, en la prevalencia de fracturas no vertebrales en sujetos con y sin hipercolesterolemia (55% vs. 45%), ni tampoco en la población estratificada por sexo (48% vs. 52% en los varones; 59% vs. 41% en las mujeres).

Respecto a las fracturas vertebrales, la prevalencia fue del 60% en individuos con hipercolesterolemia y del 40% en sujetos con niveles de lípidos séricos dentro de la normalidad. Tampoco observamos diferencias significativas al estratificar por sexo la población global, ni en los modelos crudos ni en los multivariantes.

Aunque algunos autores han señalado que los niveles de colesterol total y LDL-C están más bajos en mujeres con fracturas vertebrales prevalentes¹⁵², nuestros datos no apoyan ninguna asociación entre la hipercolesterolemia (considerada como entidad global) y las fracturas vertebrales o no vertebrales.

VI.4. Hipertrigliceridemia y metabolismo óseo.

Una vez más, hemos de comentar que la hipertrigliceridemia se ha relacionado con alguno de los parámetros del metabolismo óseo, en muy pocos trabajos y con resultados contradictorios. En nuestro estudio hemos empleado un punto de corte de 150 mg/dl para definir la hipertrigliceridemia, de acuerdo a la mayor parte de consensos en este sentido²³¹.

El 16% de nuestra población presentaba hipertrigliceridemia (el 21% de los varones y el 13% de las mujeres). Como era de esperar, la población con hipertrigliceridemia presentaba mayor peso, IMC y perímetro abdominal en comparación con sujetos sin hipertrigliceridemia en ambos sexos, siendo dichas diferencias significativas. También se observa que pacientes con niveles de triglicéridos dentro de la normalidad, consumían más calcio en la dieta, rozando la significación estadística en ambos sexos.

VI.4.1. Hipertrigliceridemia y hormonas calciotropas.

Según muestran nuestros datos, los sujetos con hipertrigliceridemia presentaban niveles de 25(OH)D más bajos que los normotriglicéridémicos, siendo dicha diferencia significativa ($p < 0,001$). La mencionada asociación permaneció relevante en el subgrupo de mujeres con hipertrigliceridemia, mientras que los varones con altos niveles de triglicéridos presentaban menores valores de PTHi ($p = 0,04$).

Dado que se trata de datos aislados, no descritos anteriormente como asociación *per se*, creemos que la potencial relación entre la concentración de triglicéridos y las hormonas calciotropas podría ser objetivo de futuros estudios.

VI.4.2. Hipertrigliceridemia, hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.

En la población global, los individuos con hipertrigliceridemia presentaron valores más bajos de 25(OH)D, de PINP y de β -CTX, en comparación con los normotrigliceridémicos. Esta relación fue bastante consistente en ambos sexos, en especial en las mujeres (en los varones solo fue significativo el β -CTX). En conjunto, estos hallazgos implican una menor dotación de vitamina D y un recambio óseo menor en las mujeres con cifras de triglicéridos por encima de 150 mg/dl, respecto a las normotrigliceridémicas.

VI.4.3. Hipertrigliceridemia y parámetros densitométricos.

La DMO de la cadera, tanto cruda como ajustada por edad fue mayor en los sujetos con hipertrigliceridemia, aunque no se observaron diferencias en la columna lumbar. Estas diferencias se mantenían al estratificar por sexo (en los varones en el límite de la significación estadística en la cadera total; $p=0,05$).

Nuestros hallazgos coinciden con los de Brownbill et al.¹⁶⁹, que también encontraron una mayor DMO en el cuello femoral en las mujeres con niveles de triglicéridos más elevados, y con Adami et al.¹⁵⁷ que describieron una asociación directa entre la DMO de cadera total y los valores de triglicéridos en varones y mujeres italianos.

El supuesto efecto protector de la hipertrigliceridemia sobre el hueso también se ha descrito por Cui et al.²²⁵, quienes encontraron una correlación positiva entre los cuartiles más altos de triglicéridos y la DMO lumbar en mujeres coreanas (375 mujeres pre y 355 posmenopáusicas, con edades comprendidas entre los 19 y los 80 años).

Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados contrarios. Así, Jeong et al.²²³, estudiaron a 10.402 mujeres coreanas de entre 20 y 91 años y observaron que los terciles de triglicéridos correspondientes a la definición de hipertrigliceridemia, se relacionaron de forma inversa con la DMO en cadera total y cuello femoral en mujeres premenopáusicas. Resultados similares se objetivaron en la Cohorte de Hertfordshire, entre los triglicéridos séricos elevados y la DMO lumbar y de cadera total en varones y mujeres ingleses.

Al realizar el ajuste por las variables de confusión ya mencionadas, el efecto de la hipertrigliceridemia sobre la DMO se cancelaba en ambos sexos, por lo que a la luz de nuestros datos podemos concluir que no observamos ningún efecto significativo de la hipertrigliceridemia sobre la DMO, en nuestra cohorte.

VI.4.4. Hipertrigliceridemia y parámetros ultrasonográficos.

Hemos encontrado un mayor valor de BUA en los individuos hipertriglicéridémicos, aunque dicha relación pierde su significación estadística al estratificar la muestra global por sexo. Por lo tanto, podemos decir que a la luz de nuestros datos, no existe una relación entre los parámetros ultrasonográficos en calcáneo y la hipertrigliceridemia. De cualquier modo, no disponemos en la actualidad de estudios con los que comparar nuestros datos.

VI.4.5. Hipertrigliceridemia y fracturas óseas.

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en la prevalencia de fracturas no vertebrales entre los sujetos con y sin hipertrigliceridemia. Algo similar ocurre en el caso de las fracturas vertebrales.

Son escasos los trabajos que analizan la prevalencia o la incidencia de fracturas en sujetos con hipertrigliceridemia. Yamaguchi et al.¹⁵² observaron que los niveles bajos de triglicéridos se asociaban con la presencia de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas y que por cada desviación estándar que aumentaban los niveles de triglicéridos séricos disminuía el riesgo de dicha fractura en cerca del 50%. Por otra parte, Sivas et al.¹⁸³, observaron que las mujeres posmenopáusicas con fractura no vertebral eran principalmente normotriglicéridémicas.

De acuerdo con nuestros datos, no puede establecerse ninguna asociación entre la hipertrigliceridemia y las fracturas no vertebrales o vertebrales prevalentes en nuestra cohorte.

VI.5. Fortalezas y limitaciones del estudio.

El presente trabajo constituye un completo análisis de las relaciones entre el metabolismo lipídico y el óseo en mujeres posmenopáusicas y varones mayores de 50 años que no reciben fármacos hipolipemiantes, en una cohorte de base poblacional. Esta es la mayor fortaleza de este estudio. La inclusión de un número considerable de varones, que no suelen ser analizados de forma habitual en este contexto, pensamos que suma un mayor valor al trabajo. De hecho, hemos podido realizar un exhaustivo análisis de la DMO, no solo empleando DXA central sino también QUS, así como una valoración de las fracturas no vertebrales y vertebrales prevalentes, de los MRO y de las hormonas calciotropas en pacientes con y sin dislipemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Además hemos podido analizar la mayor parte de los factores de confusión que afectan el metabolismo lipídico y el óseo.

Sin embargo, nuestro trabajo también tiene una serie de limitaciones. En primer lugar, presenta las habituales de un estudio transversal, en particular en aquellos aspectos referentes a la relación temporal entre la dislipemia y la DMO o las fracturas. Estas cuestiones podrían analizarse mejor en un estudio longitudinal (que realizaremos cuando la cohorte Camargo finalice la fase de seguimiento planeada para el año 2014). En segundo lugar, no se puede excluir totalmente un sesgo de recuerdo en el caso de las fracturas no vertebrales, principalmente en los sujetos de mayor edad. No obstante, este sesgo, de existir, pensamos que es mínimo ya que los datos se han recogido en un centro de Atención Primaria en el que la historia clínica del paciente se recoge de forma minuciosa. En tercer lugar, no disponíamos de datos sobre composición corporal, aunque la correlación entre la masa grasa corporal total y

el IMC o el perímetro abdominal se ha evidenciado elevada en estudios previos^{152,153,158,159}. Finalmente, tampoco disponíamos de determinaciones de estrógenos o testosterona séricos, por lo que la implicación de estas hormonas sexuales en la relación lípidos-hueso no ha podido ser evaluada.

VII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Existe una relación inversa entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y las de triglicéridos en las personas de nuestra Cohorte. En los varones se observa además una asociación positiva entre la PTH y el HDL colesterol.
2. Se ha observado una correlación inversa entre los niveles de colesterol total y el PINP; entre los triglicéridos y el PINP y el β -CTX y entre el colesterol no-HDL y ambos marcadores, aunque en este caso sólo en las mujeres.
3. El colesterol total y el LDL colesterol se asocian positivamente con la DMO en la cadera en los varones del estudio. Sin embargo, no encontramos ninguna asociación en las mujeres.
4. No se ha encontrado asociación entre los parámetros lipídicos analizados y los hallazgos ultrasonográficos.
5. Las mujeres con fractura no vertebral prevalente presentan unos niveles más bajos de HDL colesterol y más altos de triglicéridos. Sin embargo, no hemos observado ninguna asociación entre los parámetros lipídicos y las fracturas vertebrales prevalentes.
6. Los índices aterogénicos que mostraron una asociación mas fuerte con los parámetros del metabolismo óseo analizados fueron el cociente logTG/HDL colesterol y, en menor medida, el no-HDL colesterol/HDL colesterol. Ambos índices se correlacionaron de forma inversa con la 25(OH)D y los MRO y directa con la DMO y los QUS.
7. Los varones con hipercolesterolemia presentan una mayor DMO cruda en la cadera que los controles. Esta asociación se mantiene significativa en el

- análisis multivariable. No encontramos, sin embargo, ninguna relación entre la presencia de hipercolesterolemia y la DMO en las mujeres de nuestro estudio.
8. Los pacientes con hipercolesterolemia presentan valores significativamente inferiores de BUA y QUI. Al estratificar por el sexo, esta asociación desaparece, aunque, en el caso del BUA, permanece una tendencia similar en las mujeres con hipercolesterolemia.
 9. No se hallaron diferencias significativas en los niveles de hormonas calciotropas entre los individuos con y sin hipercolesterolemia. Sin embargo, los valores de PINP fueron más bajos en las mujeres con hipercolesterolemia.
 10. No hemos encontrado diferencias significativas en la prevalencia de fracturas (no vertebrales o vertebrales) en las personas con y sin hipercolesterolemia.
 11. Los pacientes con hipertrigliceridemia presentan niveles más bajos de 25(OH)D, PINP y β -CTX. Este descenso se observa también en las mujeres, mientras que en los varones sólo está disminuido el β -CTX.
 12. La DMO de la cadera, tanto cruda como ajustada por edad, fue mayor en los sujetos con hipertrigliceridemia que en los normotriglicéridémicos, aunque estas diferencias se cancelaron en el modelo multivariable.
 13. No se observaron cambios significativos en los valores ultrasonográficos entre las personas con o sin hipertrigliceridemia.
 14. Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en la prevalencia de fracturas (vertebrales y no vertebrales) entre los sujetos con y sin hipertrigliceridemia.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Dislipemias. Monografía de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. En: SEMERGEN DoC;2009,15-26.
2. Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud. PAPPS. Actualización 2009. Disponible en URL: <http://www.papps.org>. Acceso el 7 de agosto 2012.
3. Villar F, Maiques A, Brotons C, Troucal J, Banegas JR, Lorenzo A, et al. Recomendaciones Preventivas Cardiovasculares en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2005;36(Supl 3):11-6.
4. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 2011;32:1769-818.
5. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, Mc Namara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
6. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-1500.
7. Labarthe DR. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global challenge. En: Labarthe DR. *Atherosclerosis*. Jones and Bartlett Publishers. 2 ed. Sudbury, 2011,46-54.
8. Gutierrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:726-9.
9. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005;124:606-12.
10. Villar F, Banegas J, Donado M, Rodríguez F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA. En: Gráficas Prado & Robepra, S.L.; Sociedad Española de Arteriosclerosis; Madrid,2007,21-47.
11. Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. Estudio Ibermutuamur. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:421-30.
12. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel of detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
13. Rodríguez-Roca G, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S et al. Grado de control de la dislipemia en los pacientes españoles asistidos en atención primaria. Estudio LIPICAP. *Clin Invest Arterioscl* 2006;18:226-38.

14. González-Juanatey J, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano J, Vitale G. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:286-94.
15. Red temática en Hiperlipemias Genéticas en España. Disponible en: <http://www.colesterol-familiar.com/red/>.
16. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-72.
17. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, on behalf of EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty two European countries. EUROASPIRE Study Group. *Europe J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121-37.
18. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.
19. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-9.
20. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
23. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144:285-301.
24. Mineo C, Deguchi H, Griffin J, Shaul P. Endothelial and Antithrombotic Actions of HDL. *Circulation Res* 2006;98:1352-64.
25. Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casanovas Lenguas JA et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:815-37.

26. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year followup in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97:1029-36.
27. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996;77:1179-84.
28. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
29. Bansal S, Buring J, Rifai N, Mora S, Sacks F, Ridker P. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298(3):309-16.
30. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein b in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375-83.
31. Benn M, Nordestgaard B, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;2:661-70.
32. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473-80.
33. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
34. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846-55.
35. Irurita M, Lopez y Juan L, Irurita J, Martínez de Saavedra M, Déniz C, López y Juan JA et al. Utilidad del índice aterogénico en la predicción de enfermedad coronaria prematura. *Clin Invest Arterioscl* 2007;19:136-42.
36. Byung-Ho N, Kannel MD, D'Agostino R. Search for an Optimal Atherogenic Lipid Risk Profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2006;97(3):372-5.
37. Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millán J et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. Recommendations of the Spanish HDL Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:39-58.
38. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med.* 1994;121:641-7.
39. Ridker P, Stampfer M, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein (a), and

Cholesterol Screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.

40. Pintó X, Ros E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL. *Clin Invest Arterioscl.* 2000;12:267-84.

41. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heionen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.

42. Millan J, Pintó J, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo L et al. Cocientes lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2010;22:25-32.

43. Walldius G, Junger I, Aastveit A, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB-apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between the plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1355-63.

44. Walldius G, Junger I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of evidence. *J Intern Med* 2006;259:493-519.

45. Holme I, Aastveit AH, Junger I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med.* 2008;264:30-8.

46. Dobiásova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem.* 2001;34:583-8.

47. Furuya D, Yagihashi A, Nasu S, Endoh T, Nakamura T, Kaneko R, et al. LDL particle size by gradient-gel electrophoresis cannot be estimated by LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratios. *Clin Chem* 2000;46:1202-3.

48. Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol* 2003;91:1173-7.

49. Rader DJ, Davidson MH, Caplan RJ, Pears JS. Lipid and apolipoprotein ratios: association with coronary artery disease and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2003;91(Suppl):20C-4C.

50. Hsia SH, Pan D, Berookim P, Lee ML. A population-based, cross-sectional comparison of lipid-related indexes for symptoms of atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1047-52.

51. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson J, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipids parameters as predictors of coronary heart disease among

- postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004; 110:2824-30.
52. Nam BH, Kannel WB, D'Agostino RB. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2006;97:372-5.
53. Mounier-Vehier C, Stephan D, Aboyans V, Beregi JP, Lacroix P, Leger P, et al. Groupe vasculaire SFC (Societe francaise de medecine vasculaires). The best of vascular medicine in 2006. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100:47-55.
54. Alonso Karlezi R, Mata Pariente N, Mata López P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2006;6(Supl):24G-35G.
55. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis*. 2002;163:385-98.
56. Patch CS, Tapsell LG, Williams PG. Plant sterol/stanol prescription is an effective treatment strategy for managing hypercholesterolemia in outpatient clinical practice. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:46-52.
57. NIH consensus panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
58. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
59. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;26:1-8.
60. Ferretti JL. PQCT, μ CT, y medición de la microarquitectura ósea. Alcances y utilidad clínica. *Actualiz Osteología* 2006;2:12-5.
61. Protocolos en osteoporosis 2010. Publicacion oficial de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2009;209:3-47.
62. Kanis JA. Assessment of fracture risk. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Meabolism. Washington: American Society for Bone and Mineral Research 2008;33:170-3.
63. World Health Organization. Assessment of fractures risk in screening for osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO;1994.
64. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:390-406.
65. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:701-22.
66. González Macias J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2(Supl 2):S5-S17.

-
67. Andrews NA. Progress in RANK ligand biology: bone and beyond. *IBMS BoneKEy* 2012;9:93. Doi:10.1038/bonekey.2012.93.
68. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-25.
69. Manolagas S, Parfitt A. For whom the bell tolls: Distress signals from long-lived osteocytes and the pathogenesis of metabolic bone diseases. *Bone* 2013;54:272-8.
70. Krishnan V, Bryant HU, McDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 16:1202-9.
71. Burgers T, Williams B. Regulation of Wnt/ β -catenin signaling within and from osteocytes. *Bone* 2013;54:244-9.
72. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19:219-33.
73. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:139-46.
74. Riancho JA, Hernández JL. Pharmacogenomics of osteoporosis: a pathway approach. *Pharmacogenomics* 2012;13:815-29.
75. O'Brien C, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone* 2013;54:258-63.
76. Franceschi R, Ge C, Li Y. Osteoblasts: more than we thought. *IBMS BoneKEy* 2012;9:35. Doi:10.1038/bonekey.2012.26.
77. Matsuo K. Osteocytes communicate with osteoclast lineage cell via RANKL. *BoneKEy* 2012; 39. Disponible en URL: <http://dx.doi.org/10.1038>. Acceso 10 enero 2013.
78. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocaña A, Bisello A et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)₂ vitamin D. *J Bone Miner Res* 2005;20:1792-803.
79. Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle* 2008;7:1348-52.
80. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
81. Huebner A, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson R et al. The role of calcitonin and α -calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:210-17.
82. González-Macías J, Olmos JM. Fisiopatología de la osteoporosis. *Osteoporosis*. Ediciones Doyma. *Medicine* 2006;9:1-7.
83. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008;42:606-15.

-
84. Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1049-56.
85. Osteoporosis. Monografía de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. En: SEMERGEN DoC;2009,7-14.
86. Seeman E, Delmas PD. Bone quality- the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-61.
87. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodelling. En: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. En: American Society for Bone and Mineral Research; Washington, 2003, p.46-57.
88. Boyce B. Advances in Osteoclast Biology Reveal Potential New Drug Targets and New Roles for Osteoclasts. *JBMR* 2013; 28:711-22.
89. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev* 2007;28:151-64.
90. Buxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:987-911.
91. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Perez A, Abizanda M, Álvarez R, et al; Investigadores del Proyecto ECOSAP. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004;123:85-9.
92. Carranza-Lira S, Rosas M, Murillo A, Martínez N, Santos J. Osteoporosis in postmenopausal women (Mexico City): risk factors. *Int J Fertil Womens Med* 2002;47:22-5.
93. Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med* 2006;119:1:S3-11.
94. Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis. En: National Osteoporosis Foundation (NOF);2003.
95. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
96. Hernandez JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006;17:464-70.
97. International Osteoporosis Foundation. The facts about osteoporosis and its impact. International Osteoporosis Foundation Web site. Disponible en: http://www.osteofound.org/press_centre/fact_sheet.html.
98. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992;2:285-9.

99. Genant H, Bouxsein M, Diez Perez A, Messina O y el Grupo de Trabajo Imagen Ósea del CSA de la Fundación Internacional de Osteoporosis. Iniciativa de Fractura Vertebral. Resumen Ejecutivo Marzo 2011.
Disponible en: <http://nietoeditores.com.mx/download/Ammom/2011/Marzo-Abril2011/AMMOM%203%20WEB/AMMOM%203.8%20INICIATIVA.pdf>.
100. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, McClung MR, Papapoulos S, Rizzoli R et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. Clin Ther 1999;21:1025-44.
101. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2011; 22:1277-88.
102. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C on behalf of the IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporos Int 2012;23:2239-56.
103. Sambrook P, Cooper C. Age-specific and sex-specific incidence of radiographic vertebral, hip and distal forearm fractures. Lancet 2006;367:2010-8.
104. Olmos JM. Osteopatías metabólicas. En: Rodés J, Guardia J Eds. Medicina Interna. Masson SA. Barcelona, 2004;2704-23.
105. Sanfélix-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega Martínez M, Ferrer V. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). Bone 2010;47:610-16.
106. Ramos C, Castillo J, García Velasco P, Pariente E, Hernández JL, Olmos JM. Study of bone mass in men over 50 and postmenopausal women. 16th WONCA Europe Conference. Málaga, Octubre 2010. (Libro de Abstracts).
107. Carbonell J. Importance of osteoporosis and osteoarthritis in Spain in 2002. Osteoporosis Int 2002;3:51-8.
108. Erviti J, Alonso A, Gorricho J, López A. Oral bisphosphonates may not decrease hip fracture risk in elderly Spanish women: a nested case-control study. BMJ Open 2013;20:3(2).
109. Alvarez Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. Bone 2008;42:278-285.
110. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. 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, 14:61-68.

111. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andia JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000;115:650-3.
112. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis: The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996;11:984-96.
113. Díaz Lopez B, Naves M, Gómez Alonso C, Fernández L, Rodríguez A, Cannata J. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radioológicos. *Med Clin (Barc)* 2000;115:326-31.
114. 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;11:1010-18.
115. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Martínez J, Valero C, García Velasco P, Nan D, González Macías J. Metabolic syndrome and bone metabolism: The Camargo cohort study. *Menopause* 2010,17:955-61.
116. O'Neill TW, Cooper C, Fin JD, Jundt M, Purdie D, Reid DM, et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int* 2001;12:555-8.
117. Olmos JM, Ramos C, Hernández JL, García P, Martínez J, De Juan J et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in postmenopausal women and men older than 50 attended in a primary care center of Spain. The Camargo cohort study. VIII European Congress on Clinical and Economic Aspects of osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporos Int* 2008;19 (Supl 1):S49-50.
118. Marín F, González Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C et al. Incidencia de fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2006;127:401-4.
119. Kanterewicz E, Puigoriol E, Peris P, del Río L, Rosique P, Yáñez A, et al. Relación del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I sérico con la densidad mineral ósea y el consumo de fármacos en mujeres posmenopáusicas. Datos preliminares del estudio FRODOS. *Med Clin (Barc)* 2009;133:609-614.
120. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment Of Osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation;2013. Disponible en: <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>
121. Kanis JA. Osteoporosis. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36.
122. National Health and Nutrition Examination Survey III. Data Documentation, Codebook, and Frequencies. Dual Energy X-ray Absorptiometry. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2007-2008/DXXSPN_E.htm.

-
123. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2005 position development conference. *J Clin Densitom* 2006;9:4-14.
124. Kaufman JJ, Einhorn TA. Ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res* 1993;8(5):517-25.
125. Sosa M, Saavedra P, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, Guañabens N et al. y el grupo GIUMO. Prevalencia de osteoporosis en la población española por ultrasonografía de calcáneo en función del criterio diagnóstico utilizado. Datos del estudio GIUMO. *Rev Clin Esp* 2003;203:320-33.
126. Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2006;21:1126-35.
127. Hernández JL, Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Giménez S, et al; ECOSAP study investigators. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2004;74:357-65.
128. Sosa M. Métodos de estudio del hueso. Los ultrasonidos y la ultrasonografía cuantitativa (QUS). En: Riancho Moral JA y González-Macías J; Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Jaypo Editores, S.A. Madrid 2004,89-92.
129. Gluer CC, Vahlensieck M., Faulkner K.G, Engelke K., Black D, Genant HK. Site-matched calcaneal measurements of broad-band ultrasound attenuation and single X-ray absorptiometry: Do they measure different skeletal properties? *J Bone Miner Res* 1992;9:1071-9.
130. Heaney RP, Kanis JA, The interpretation and utility of ultrasound measurements of bone. *Bone* 1996;18:491-2.
131. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int* 2000;11(6):S55-65.
132. Camacho P, Kleerekoper M. Marcadores bioquímicos de recambio óseo. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6th Edition. Ed Medical Trends, Barcelona 2007,155.
133. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
134. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P et al. Actualización 2011 del Consenso Sociedad Española de Reumatología de Osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011;7(6):357-79.

135. Agencia Europea de Medicamentos [Web]. Julio 2012. Press release European: "Medicines Agency recommends limiting long-term use of calcitonin medicines". Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/newsand_events/news/2012/07/news_detail_001573.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
136. Hernández JL, Riancho JA, Gonzalez J. Síndrome metabólico, ¿también el hueso? *Med Clin (Barc)* 2008;130(19):745-50.
137. Persy V, De Broe M, Ketteler M. Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification: treat the bone to cure the vessels? *Kidney Int* 2006;70:1537-8.
138. Yaturu S. Skeletal effects of statins. *Endocr Pract* 2003;9:315-20.
139. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82.
140. Guijarro C, Blanco-Colio L, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza J, Díaz C, Hernández G, Egido J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle in cells in culture. *Circ Res* 1998; 83:490-500.
141. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y et al. 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;17:680-7.
142. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:6-10.
143. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-91.
144. Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002;91:570-6.
145. Das U. Nitric oxide as the mediator of the antiosteoporotic actions of estrogen, statins, and essential fatty acids. *Exp Biol Med* 2002;227:88-92.
146. Doherty T, Asotra K, Fitzpatrick LA, Quiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC. Calcification in atherosclerosis and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci* 2003;110:11201-6.
147. Majima T, Komatsu Y, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K et al. Short-term effects of atorvastatin on bone turnover in male patients with hypercholesterolemia. *Endocr J* 2007;54:145-51.
148. Garrett I, Mundy G. The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res* 2002;4:237-40.
149. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Massarachia PH et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the

mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and jnase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:133-36.

150. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, Wilson PW, Williams SA, Vaccarino V et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone* 2004;34:557-61.

151. Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG. Plasma low density lipoprotein cholesterol and bone mass in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2003;102:922-6.

152. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002;49:211-7.

153. Makovey J, Sheng JS, Hayward C, Williams FM, Sambrook PN. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone* 2009;44:208-13.

154. Nuzzo V, d'Milita AM, Cerraro T, Monaco A, Florio E, Miano P et al. Analysis of skeletal status by quantitative ultrasonometry in a cohort of postmenopausal women with high blood cholesterol without documented osteoporosis. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:717-22.

155. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1105-12.

156. Solomon D, Avorn J, Canning CF, Wang P. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005;118:1414.

157. Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J et al. Relationship between lipids and bone mass in two cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int* 2004;74:136-42.

158. Dennison EM, Syddall HE, Aihie A, Martin HJ, Cooper C. Lipid profile, obesity and bone mineral density: the Hertfordshire Cohort Study. *QJM* 2007;100:297-303.

159. Hernández JL, Olmos JM, Ramos C, Martínez M, De Juan J, Valero C. Serum lipids and bone metabolism in spanish men: the Camargo Cohort Study. *End J* 2010;57:51-60.

160. 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;24:1103-09.

161. Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, Tetradis S, Territo M, Demer LL. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. *J Biol Chem* 2002;277:14221-26.

162. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;4: e6-10.

163. Koay MA, Woon PY, Zhang Y, Miles LH, Duncan EL, Ralston SH et al. Influence of LRP5 polymorphisms on normal variation in BMD. *J Bone Miner Res* 2004;19:1619-27.
164. Kato M, Patel MS, Levasseur R, Lobov I, Chang BH, Glass DA et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in *Lrp5*, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* 2002;157:303-14.
165. Kokubu C, Heinzmann U, Kokubu T, Sakai N, Kubota T, Kawai M et al. Skeletal defects in ringelschwanz mutant mice reveal that *Lrp6* is required for proper somitogenesis and osteogenesis. *Development* 2004;131:5469-80.
166. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani NA, Nelson-Williams C et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 2007;315:1278-82.
167. Parhami F, Tintut, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001;16:182-8.
168. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, Satoh N, Fukao A, Ninomiya K et al. Increased bone turnover in patients with hypercholesterolemia. *J Endoc* 2008;55:143-51.
169. Brownbill RA, Ilich JZ. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:261-70.
170. Wang T, Pencina M, Booth S, Jacques P, Ingelsson E, Lanier K et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
171. Michos ED, Melames ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(1):7-12.
172. Awad AB, Alappat L, Valerio M. Vitamin D and metabolic syndrome risk factors: evidence and mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012;52(2):103-12.
173. Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Berliner S, Justo D, Finn T, Ish-shalom M et al. Vitamin D deficiency prevalence and cardiovascular risk in Israel. *Eur J Clin Invest* 2011;41(3):263-8.
174. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011;12:54-60.
175. Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz Torres M. Enfermedad cardiovascular y metabolismo óseo. *Endocrinol Nutr* 2011. Doi:10.1016/j.endonu.2011.05.004.
176. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(4):345-53.

177. Sun Q, Shi L, Rimm E, Giovannucci E, Hu F, Manson J et al. Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. *Am J Clin Nutr* 2011. Doi:10.3945/ajcn.110.008763.
178. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppänen R, Hakala P, Rajala T et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188-97.
179. Arad Y, Spadaro L, Roth M, Scordo J, Goodman K, Sherman S et al. Serum concentration of calcium, 1,25 vitamine D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. *Coron Artery Dis* 1998;9:513-8.
180. Zittermann A, Gummert JF, Boergermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease. *Curr Pharmm Des* 2011;17(9):933-42.
181. Chako SA, Song Y, Manson JE, Van Horn L, Eaton C, Martin LW et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):209-17.
182. Karhapaa P, Pihlajamaki J, Porsti I, Kastarinen M, Mustonen J, Niemela O et al. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med* 2010;268(6):604-10.
183. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(12):1457-64.
184. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50:303-12.
185. Williams DM, Fraser A, Lawlor DA. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents. *Heart* 2011;97(4):315-20.
186. Hangstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765-71.
187. Reis J, von Muhlen D, Michos ED, Miller ER 3rd, Appel LJ, Araneta MR et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207:585-90.
188. Reis J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549-55.
189. Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen JK, Fonnebo V, Joaquimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: The Tromso study. *Osteoporos Int* 2006;17:426-32.

190. Ensrud K, Thompson D, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:241-8.
191. Browner W, Seeley D, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet* 1991;338:355-8.
192. Cummings S, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fracture among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998;339:733-8.
193. Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, Kulug T, Ozoran K. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int* 2009;29(8):885-90.
194. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:3-18.
195. Gonyeau M. Statins and osteoporosis: a clinical review. *Pharmacotherapy* 2005;25:228-43.
196. Mundy G, Garret R, Harris S. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
197. Wang P, Solomon DH, Mojun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3211-6.
198. Meier C, Schlienger R, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-10.
199. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000;355:2185-8.
200. Rejnmark L, Olsen M, Johnsen SP, Vestergaard P, Sorensen HT, Mosekilde L. Hip fracture risk in statin users- a population. Based Danish case-control study. *Osteoporos Int* 2004;15:452-8.
201. Ray WA, Daugherty JR, Griffing MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 2002;8:276-9.
202. Schoofs MW, Sturkenboom MC, Van der Klift M, Hofman A, Pols HA, Striker BH. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2004;19:1525-30.
203. Pedersen T, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. 4S Study Group. *JAMA* 2000;284:1921-2.
204. Reid I, Hague W, Emberson J, Baker J, Tomking A, Hunt D et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a

randomized controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet* 2001;357:509-12.

205. Van Staa T, Wegman S, De Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850-5.

206. Fiore C, Pennisi P, Pulvirenti I, Francucci CM. Bisphosphonates and atherosclerosis. *J Endocrinol Invest* 2009;32:38-43.

207. Celiloglu M, Aydin Y, Balci P, Kolamaz T. The effect of alendronate sodium on carotid artery intima-media thickness and lipid profile in women with postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2009;16:689-93.

208. Delibasi T, Emral R, Erdogan MF, Kamel N. Effects of alendronate sodium therapy on carotid intima media thickness in postmenopausal women with osteoporosis. *Adv Ther* 2007; 24:319-25.

209. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2793-6.

210. Guney E, Kisakol G, Ozgen AG, Yilmaz C, Kabalak T. Effects of bisphosphonates on lipid metabolism. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:252-5.

211. 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. *Bone and Mineral Res* 2000;15:599-604.

212. Scranton RE, Young M, Laeler E, Solomon D, Gagnon D, Gaziano JM. Statin use and fracture risk: study of US veterans population. *Arch Intern Med* 2005;165:2007-12.

213. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA. Use of statins and fracture : results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:146-52.

214. Toh S, Hernández-Díaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:627-40.

215. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Takeda T, Matsumoto H. Comparison of effects of alendronate and raloxifene on lumbar bone mineral density, bone turnover, and lipid metabolism in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2008;49:119-28.

216. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, et al., en representación de los investigadores del proyecto ECOSAP. Prevalencia de los factores de riesgo de osteoporosis en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004;123:85-89.

217. Berry EM, Gupta MM, Turner SJ, Burns RR. Variation in plasma calcium with induced changes in plasma specific gravity, total protein, and albumin. *Br Med J* 1973; 4:640-3.

218. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
219. Riancho JA, Valero C, Hernandez JL, Olmos JM, Paule B, Zarrabeitia A, Gonzalez-Macias J. Biomechanical indices of the femoral neck estimated from the Standard DXA output: Age-and sex- related differences. *JClin Densitom* 2007;10:39-45.
220. Van Daele PL, Burguer H, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, Birkenhäger JC, Pols HA. Age-associated changes in ultrasound measurements of the calcaneus in men and women: the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1994;9:1751-7.
221. Frost ML, Blake GM, Folgeman I. Quantitative ultrasound and bone mineral density are equally strongly associated with risk factors for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:406-16.
222. Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J et al. GUIMO Study Group. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in Spanish population. *Osteoporos Int* 2002;13:487-92.
223. Jorde R, Figenschau Y, Moira Hutchinson M, Emaus N, Grimnes. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favourable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1457-64.
224. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50:303-12.
225. Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2011;17:933-42.
226. Kane L, Moore K, lütjohann D, Bikle D, Schwartz JB. *JCEM* 2013;98:4400-9.
227. Jorde R, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjærgaard M, Kamycheva E, Svartberg J. Supplementation with Vitamin D Does not Increase Serum Testosterone Levels in Healthy Males. *Horm Metab Res* 2013 May 17. [Epub ahead of print].
228. Ackert-Bicknell CL. HDL cholesterol and bone mineral density: is there a genetic link? *Bone* 2012;50(2):525-33.
229. Brodeur MR, Brissette L, Falstraalt L, Moreau R. HDL3 reduces the association and modulates the metabolism of oxidized LDL by osteoblastic cells: a protection against cell death. *J Cell Biochem* 2008;105:1374-85.
230. Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, Gentile MA, Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ* 2004; 11(Suppl 1):S108–18.

231. Millán J, Alegría E, Alvarez-Sala L, Ascaso J, Lahoz C, Mantilla T. et al. Documento abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (Parte III). Clin Invest Arterioscl 2012;24:102-7.

232. Wu LY, Yang TC, Kuo SW, Hsiao CF, Hung YJ, Hsieh CH, Tseng HC, Hsieh AT, Chen TW, Chang JB, Pei D. Correlation between bone mineral density and plasma lipids in Taiwan. Endocr Res 2003;29:317-25.

ANEXOS

VIII.1. ANEXO 1. Formulario de consentimiento informado.

Los trastornos del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget y déficit de vitamina D) son procesos frecuentes que producen un debilitamiento de la resistencia de los huesos, aumentando el peligro de tener una fractura.

En la mayoría de las ocasiones no dan síntomas antes de la fractura y por ello es importante diagnosticarlos precozmente. Para ello, además del preceptivo reconocimiento médico, disponemos de métodos auxiliares como son algunas determinaciones analíticas, la radiología y la densitometría. Con estas técnicas podemos detectar la presencia de estos trastornos antes de que aparezcan los síntomas y nos hacemos una idea aproximada de cuál es el riesgo de fractura.

El estudio en el que le proponemos participar va a consistir en acudir a su Centro de Salud para ser valorado por su médico de familia y realizar unas determinaciones analíticas (se le extraerán unos 30 cc de sangre, que es el equivalente a dos cucharadas soperas) y se realizará una radiografía de la columna y se medirá la densidad mineral ósea por densitometría.

Las pruebas que se le van a realizar son las mismas que se le hacen a un paciente en quien se quiera descartar la existencia de un trastorno del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget o deficiencia de vitamina D). También se obtendrá una muestra de 5 ml de sangre que se almacenará para determinar si existe una predisposición genética a desarrollar alguna enfermedad ósea metabólica como la osteoporosis. El material genético no utilizado en el presente estudio, se almacenará para estudios posteriores, siempre relacionados con la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. Las pruebas que se van a realizar no implican ningún peligro. Y nos van a ayudar a estudiar su metabolismo mineral óseo y a orientarle sobre si precisa o no alguna medida de prevención o un tratamiento.

Los datos obtenidos son rigurosamente confidenciales y serán tratados de acuerdo con la Ley Orgánica de Confidencialidad de Datos Personales (Ley Orgánica 15/1999), y el material genético sólo será utilizado para investigar sobre la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas. Nadie tendrá acceso a ellos. Usted tiene derecho a solicitarnos en cualquier momento que eliminemos de los registros sus datos personales y a recibir los resultados de las exploraciones que le hagan.

Don/ña con DNI:

Dirección: y Teléfono:

por medio de la presente reconozco:

1. Que he sido informado por _____ de los objetivos del "Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina posmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria"

2. Que he comprendido todos los objetivos del estudio.

3. Entiendo que mi participación es voluntaria, que tengo derecho al acceso a todos mis datos y que puedo retirarme voluntariamente en cualquier momento del mismo sin que por ello se altere en lo más mínimo mi asistencia médica.

En prueba de ello, firmo el presente en Camargo a

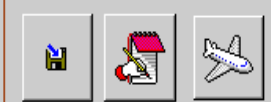
Fdo: _____

Fdo Dr.: _____

VIII.2. ANEXO 2. Base de datos del estudio con las variables analizadas.

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
Numero registro: <input type="text"/>	Médico: <input type="text"/>	Reclutamiento: <input type="text"/>				
	DNI: <input type="text"/>	Fecha consulta: <input type="text"/>				
Apellidos: <input type="text"/>	Nombre: <input type="text"/>	Fecha nacimiento: <input type="text"/>	Edad: <input type="text"/>	Sexo: <input type="text"/>	Inmigrante: <input type="text"/>	
Teléfono: <input type="text"/>	Movil: <input type="text"/>	Estado civil: <input type="text"/>	Profesion: <input type="text"/>	Nivel de estudios: <input type="text"/>		
Edad menarquia: <input type="text"/>	Edad menopausia: <input type="text"/>	Menstruación: <input type="text"/>	Paridad: <input type="text"/>	Anexectomía bilateral: <input type="text"/>		
Amenorrea > 6 meses: <input type="text"/>	Lactancia natural: <input type="text"/>	Meses acumulados: <input type="text"/>				
Diagnóstico previo OP: <input type="text"/>	Tratamiento previo OP: <input type="text"/>	Fármacos1: <input type="text"/>	Fármacos2: <input type="text"/>	Fármacos3: <input type="text"/>		
Fractura despues de los 40 años: <input type="text"/>	Localizacion Fx1: <input type="text"/>	Localizacion Fx2: <input type="text"/>	Localizacion Fx3: <input type="text"/>			
A. Fam. fx OP: <input type="text"/>	Supl vit: <input type="text"/>	Nombre comercia: <input type="text"/>	Tabaco: <input type="text"/>	Consumo: <input type="text"/> cig/día	Años: <input type="text"/>	
Alcohol: <input type="text"/>	Consumo: <input type="text"/> gr/día	Años: <input type="text"/>	Cafeína: <input type="text"/>	Consumo: <input type="text"/> tazas/día	Años: <input type="text"/>	

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
<p>Ejercicio: <input type="text"/> Disminucion agudeza visual: <input type="text"/> Catarata: <input type="text"/> Hipoacusia: <input type="text"/> Caídas ultimo año: <input type="text"/></p> <p>Capacidad de levantarse silla: <input type="text"/> Lácteos en dieta: <input type="text"/> raciones/día Cantidad: <input type="text"/> mg/dí</p>						
MEDICACION CON INFLUENCIA ÓSEA						
<p>Esteroides: <input type="text"/> Antiepilepticos: <input type="text"/> Inmunosupresores: <input type="text"/> Tiazidas: <input type="text"/> H tiroideas: <input type="text"/> Anticoagulantes: <input type="text"/></p> <p>BZD: <input type="text"/> IRSS: <input type="text"/> Antibióticos: <input type="text"/> Betabloqueantes: <input type="text"/> Estatinas: <input type="text"/> Insulina: <input type="text"/> ADO: <input type="text"/></p> <p>Diureticos no tiazidas: <input type="text"/> IBPs: <input type="text"/> Calcio: <input type="text"/> Vitamina D: <input type="text"/> Bisfosfonatos: <input type="text"/> Raloxifeno: <input type="text"/></p> <p>Tibolona: <input type="text"/> Calcitonina: <input type="text"/> THS: <input type="text"/> Estroncio: <input type="text"/> PTH: <input type="text"/> Tiempo de uso de antiresorptivos (meses): <input type="text"/></p>						
ENFERMEDADES GENERALES Y CON INFLUENCIA OSEA						
<p>Diabetes: <input type="text"/> HTA: <input type="text"/> Dislipemia: <input type="text"/> C. Isquémica: <input type="text"/> I. renal crónica: <input type="text"/> EPOC: <input type="text"/> Br cronica <input type="text"/></p> <p>Hepatopatía cronica: <input type="text"/> Neoplasia: <input type="text"/> ACVA: <input type="text"/> Parkinson: <input type="text"/> Demencia: <input type="text"/> Artrosis: <input type="text"/> Prótesis: <input type="text"/></p> <p>Urolitiasis: <input type="text"/> Hipogonadismo (varón): <input type="text"/> Hiperparatiroidismo primario: <input type="text"/> Artromialgias: <input type="text"/> Conectivopatías: <input type="text"/></p> <p>Malabsorción intestinal: <input type="text"/> Hipertiroidismo: <input type="text"/> Hipotiroidismo: <input type="text"/> Artritis reumatoide: <input type="text"/> Fibromialgia: <input type="text"/></p>						

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>Peso: <input type="text"/> Kg</p> <p>Talla: <input type="text"/> m</p> <p>IMC: <input type="text"/> Kg/m2</p> <p>Perimetro abdomen: <input type="text"/> cm</p> <p>Envergadura: <input type="text"/> cm</p> <p>Dientes propios: <input type="text"/></p> <p>Distancia occipucio-pared: <input type="text"/> cm</p> <p>Distancia costillas-pelvis: <input type="text"/> dedos</p> <p>Cifosis: <input type="text"/></p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>Glucosa: <input type="text"/></p> <p>Urea: <input type="text"/></p> <p>Creatinina: <input type="text"/></p> <p>Colesterol: <input type="text"/></p> <p>HDL: <input type="text"/></p> <p>LDL: <input type="text"/></p> <p>Triglicéridos: <input type="text"/></p> <p>Fosf. alcalina: <input type="text"/></p> <p>Prots. totales: <input type="text"/></p> <p>Albumina: <input type="text"/></p> <p>Calcio: <input type="text"/></p> <p>Fósforo: <input type="text"/></p> <p>PCR: <input type="text"/></p> <p>T4L: <input type="text"/></p> <p>TSH: <input type="text"/></p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>PTH: <input type="text"/></p> <p>Testosterona: <input type="text"/></p> <p>25-OHD: <input type="text"/></p> <p>P1NP: <input type="text"/></p> <p>CTX: <input type="text"/></p> <p>Calciuria: <input type="text"/></p> </div> </div>						
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>Fecha analítica: <input type="text"/></p> <p>Hemograma: <input type="text"/></p> <p>Leucocitos: <input type="text"/></p> <p>Hemoglobina: <input type="text"/></p> <p>Hematócrito: <input type="text"/></p> <p>Perfil bioquímico: <input type="text"/></p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>RX lateral dorsolumbar: <input type="text"/></p> <p>Fecha rx: <input type="text"/></p> <p>¿Existe fractura vertebral?: <input type="text"/></p> <p>Número de FxV clínicas: <input type="text"/></p> <p>Fractura v (Genant): <input type="text"/></p> <p>Localización: <input type="text"/></p> </div> <div style="width: 30%; text-align: center;">  </div> </div>						

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	◀ ▶
---------	---------	---------------------------------------	-----------------------	--------------	--------------	-----

DEXA	
DMO lumbar:	<input type="text"/> gr/cm2
T lumbar:	<input type="text"/>
Z lumbar:	<input type="text"/>
DMO cuello femoral:	<input type="text"/> gr/cm2
T cuello femoral:	<input type="text"/>
Z cuello femoral:	<input type="text"/>
DMO cadera total:	<input type="text"/> gr/cm2
T cadera total:	<input type="text"/>
Z cadera total:	<input type="text"/>

ULTRASONIDOS	
Ultrasonidos:	<input type="text"/>
QUI/Stiffness:	<input type="text"/>
T:	<input type="text"/>
SOS:	<input type="text"/>
BUA:	<input type="text"/>
DMOe:	<input type="text"/> gr/cm2
Tratamiento prescrito:	<input type="text"/>

NOTAS:	<input type="text"/>
--------	----------------------