

Facultat de Medicina – Universitat Autònoma de Barcelona

TREBALL DE RECERCA CORRESPONENT AL MÀSTER OFICIAL
“**INVESTIGACIÓ CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT**”, ANY
2013, CONVOCATÒRIA DE JUNY:

Riesgo de fractura asociado a los estadios previos al diagnóstico de la diabetes tipo 2: estudio de caso-control anidado (cohorte DIAFOS).

Autor: DANIEL MARTÍNEZ LAGUNA

Director: DANIEL PRIETO ALHAMBRA

Tutor: XAVIER NOGUÉS SOLÀN

ÍNDICE:

	Página:
Índice.	2
Resumen.	3
Introducción.	4
Material y método.	5
Resultados.	7
Discusión.	11
Conclusiones.	13
Bibliografía.	14

RESUMEN:

Fundamento: En fases previas al diagnóstico de diabetes tipo 2 existe riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular pero se desconoce si esto sucede en lo relativo al riesgo de fracturas.

Objetivo: Comparar la prevalencia de fractura en casos incidentes de diabetes y en controles apareados.

Material y método: Estudio casos-control anidado en cohorte de base poblacional. Se identificaron todos los pacientes diabéticos tipo 2 diagnosticados en el periodo 2006-2011 y dos controles sin diabetes de igual edad, género y centro de salud. Se identificaron fracturas, accidentes cerebro-vascular y cardiopatía isquémica prevalentes utilizando códigos CIE10. Se calculó prevalencia de fracturas osteoporóticas, mayores y de cadera, y de enfermedad cardiovascular en el momento diagnóstico para los sujetos diabéticos, y en esa misma fecha índice para los controles apareados. Mediante regresión logística condicional se calcularon *odds ratios* ajustadas por índice masa corporal, tabaquismo, enolismo, uso de estatinas, enfermedad cardiovascular y complicaciones diabéticas.

Resultados: Se identificaron 58.931 diabéticos y 117.862 controles. En la fecha de diagnóstico, los diabéticos presentaban mayor prevalencia de accidente cerebro-vascular (4,9% VS 3,5%; $p<0,001$) y de cardiopatía isquémica (8,1% VS 4,7%; $p<0,001$). Por el contrario, la prevalencia de fractura osteoporótica (2,8% VS 2,7%; $p=0,22$), fractura de cadera (0,4% VS 0,4%; $p=0,63$) y fractura mayor (1,5% VS 1,5%; $p=0,97$) fue similar en ambos grupos. Las OR ajustadas fueron: OR 1,02(0,96-1,09), 1,08(0,90-1,28), y 0,99(IC95% 0,91-1,09) respectivamente.

Conclusiones: Los pacientes diabéticos tipo 2 presentan mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en el momento del diagnóstico. Sin embargo, su riesgo de fractura es similar al de los controles no diabéticos.

INTRODUCCIÓN:

Diabetes y osteoporosis son dos enfermedades de elevada prevalencia en nuestro medio. Según las estimaciones de la International Diabetes Federation cerca de 245 millones de personas en el año 2006 padecían diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (1). La prevalencia de DM2 en adultos en España oscila entre el 12 y el 15% (2). De forma similar la prevalencia global de osteoporosis en nuestro medio es del 12,73% en mujeres y del 4,15% en hombres (3).

Si bien la relación entre diabetes y enfermedad cardiovascular es bien conocida se dispone de menos datos sobre una posible relación entre DM2 y osteoporosis. Diferentes estudios epidemiológicos señalan un aumento de la masa ósea en pacientes diabéticos tipo 2 y, contrariamente a lo que sería de esperar, existe un aumento del riesgo de fractura tanto de fémur, como vertebral y otras localizaciones (4-6).

Según la historia natural de la DM2 (7), los pacientes pueden pasar una media de 5-10 años en unos estadios previos caracterizados por una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono: la prediabetes. Se entiende por prediabetes aquellas situaciones intermedias entre la normalidad y la diabetes. Se pueden distinguir dos situaciones: la intolerancia a la glucosa (ITG) definida por la *American Diabetes Association* (ADA) como un valor de glucemia entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas de un test de tolerancia oral con 75 g de glucosa; y la glucemia basal alterada (GBA) definida como una glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl. Aunque no deben ser considerados como enfermedades, estos estadios pre-diabéticos se asocian a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular (8), que es mayor en pacientes con ITG que con GBA (9). Se disponen de pocos datos sobre el riesgo de fractura en estos estadios; el estudio Rotterdam (10) puso de manifiesto que los pacientes con ITG presentaban una disminución significativa del riesgo de fractura.

En consecuencia se diseñó el presente estudio con el objetivo de analizar la prevalencia de fracturas en el momento del diagnóstico de DM2 en una cohorte de base poblacional.

MATERIAL Y MÉTODO:

Diseño: estudio caso-control anidado en una cohorte de base poblacional (cohorte DIAFOS).

Ámbito: Los datos de este estudio han sido obtenidos de la base de datos SIDIAP, que contiene la información clínica registrada por los médicos de atención primaria que trabajan en el Institut Català de la Salut (ICS), principal proveedor de servicios sanitarios en Catalunya, así como los datos de facturación de farmacia, resultados analíticos de los laboratorios de referencia e informes de los hospitales del sistema público. Dispone de información de aproximadamente 5,8 millones de pacientes (aproximadamente un 80% de la población catalana). Después de un control de calidad, se dispone de información de casi 5 millones de personas, representativas a nivel demográfico de la población catalana. La calidad de la información que contiene SIDIAP ha sido validada (11); estudios previos validan los registros de incidencia de fractura en comparación a cohortes clásicas (12) y los datos relacionados con el registro de DM2 (13).

Participantes: Del total de pacientes incluidos en SIDIAP se identificaron aquellos que presentan un diagnóstico de DM2 incidente en el periodo comprendido entre el 01/01/2006 y el 31/12/2011 (casos) usando códigos CIE10. Del total de participantes SIDIAP libres de diabetes (tipo 1 y 2) se seleccionaron dos controles al azar por cada caso apareados por año de nacimiento, sexo y centro de salud.

VARIABLES DE ESTUDIO: Se recogió información sobre variables descriptivas: edad, sexo, índice de masa corporal, presencia de complicaciones asociadas a la diabetes (cataratas, nefropatía y neuropatía diabéticas), tabaquismo (fumador, no fumador y ex fumador), consumo de alcohol (medido per unidades de consumo a la semana y clasificado en consumo de bajo riesgo cuando el consumo en hombres es inferior a 17 unidades o en mujeres a 11; consumo moderado cuando en hombres está entre 17 y 28 unidades o en mujeres entre 11 y 17; y consumo de riesgo cuando en hombres es superior a 28 unidades o en mujeres a 17) y uso de estatinas (códigos ATC C10AA01 a C10AA08). Se identificó la presencia de cardiopatía isquémica (angina estable, angina

inestable o infarto de miocardio) y enfermedad cerebro-vascular (infarto cerebral o accidente isquémico transitorio) en el momento del diagnóstico de DM2 utilizando códigos CIE10. También se recogieron todas las fracturas clínicas registradas en la historia clínica informatizada previas al diagnóstico de diabetes mediante revisión de códigos CIE10; la base de datos SIDIAP no contiene información de pruebas de imagen, motivo por el cual no se han podido confirmar radiológicamente las fracturas. Se distinguieron tres subtipos de fractura: fracturas osteoporóticas (cualquier localización excepto dedos manos y pies, cara o cráneo); fracturas mayores según FRAX © (14) (cadera, muñeca, antebrazo, húmero y vertebral) y fractura de cadera.

Análisis estadístico: Las características de la población estudiada se describen mediante análisis descriptivo univariante calculando media y desviación estándar para variables continuas y frecuencia absoluta y porcentaje para variables categóricas. Para comparar las prevalencias de enfermedad cardiovascular y de fracturas en ambos grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Mediante regresión logística condicional se calcularon *odds ratios* no ajustadas para enfermedad cardiovascular y fracturas; y se ajustaron por los siguientes factores de confusión, definidos a priori según literatura disponible y plausibilidad biológica: índice de masa corporal, tabaquismo, enolismo, uso de estatinas, enfermedad cardiovascular, cataratas, nefropatía y neuropatía diabéticas. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con una confianza (IC) del 95% y suponiendo un contraste bilateral.

Aspectos éticos: SIDIAP proporcionó datos puramente observacionales para este estudio. Los datos de SIDIAP son totalmente anónimos e identificados por un código interno que se crea en el momento de la incorporación de los datos, hecho que imposibilita la identificación de los sujetos incluidos. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigaciones Clínicas local (CEIC IDIAP Jordi Gol).

RESULTADOS:

58.931 pacientes fueron diagnosticados de DM2 entre 01/01/2006 y el 31/12/2011 (casos); y se seleccionaron 117.862 controles apareados. En la Tabla 1 se describen las características basales de ambas cohortes, siendo, como era de esperar, edad y sexo similares, pero hubo una mayor proporción de pacientes con sobrepeso u obesidad, fumadores y que recibían estatinas entre los pacientes diabéticos.

Tabla 1: Características basales de los pacientes con DM2 (casos) y de los pacientes sin DM2 (controles)

	Casos DM2	Controles apareados	p
Número de pacientes	58.931	117.862	
Edad en años (media, DE)	62,79 (11,97)	62,80 (11,97)	0,896
Hombres (N;%)	33.362 (56,6%)	66.724 (56,6%)	1
Mujeres (N;%)	25.569 (43,4%)	51.138 (43,4%)	1
Pacientes con sobrepeso (N;%)	19.169 (32,5%)	31.962 (27,1%)	<0,0001
Pacientes con obesidad (N;%)	26.472 (44,9%)	23.673 (20,1%)	<0,0001
Pacientes con consumo alcohol moderado o de riesgo (N;%)	19.651 (33,3%)	28.298 (24%)	<0,0001
Fumadores activos (N;%)	10.228 (17,3%)	17.342 (14,7%)	<0,0001
Pacientes con cataratas previas (N;%)	3.849 (6,5%)	7.333 (6,2%)	0,012
Pacientes con nefropatía previa (N;%)	6.546 (11,1%)	9.469 (8,03%)	<0,0001
Pacientes con neuropatía diabética previa (N;%)	295 (0,5%)	128 (0,1%)	<0,0001
Pacientes que reciben estatinas (N;%)	26.071 (44,2%)	29.535 (25,1%)	<0,0001

En relación a la presencia de enfermedad cardiovascular en el momento del diagnóstico, 4.799 (8,1%) casos y 5.535 (4,7%) controles presentaban cardiopatía isquémica previa a la fecha índice ($p < 0,0001$); y 2.895 (4,9%) y 4.125 (3,5%) respectivamente presentaban enfermedad cerebro-vascular ($p < 0,0001$). Las OR correspondientes fueron: OR=1,79 (IC 95% 1,73-1,87;

p<0,0001) para cardiopatía isquémica y OR=1,42 (IC 95% 1,36-1,49; p<0,0001) para enfermedad cerebro-vascular.

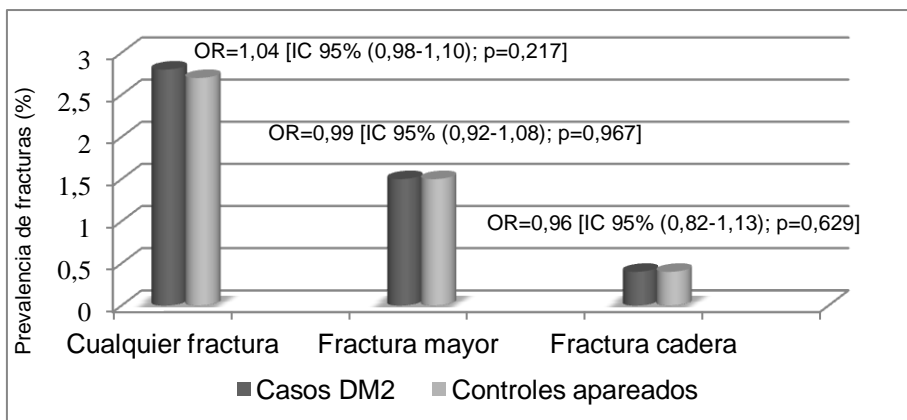
La prevalencia de fracturas osteoporóticas, mayores y de cadera fue similar y sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Tabla 2: Prevalencia de fracturas previas agrupadas en pacientes con DM2 y en pacientes sin DM2

	Casos DM2	Controles apareados	P
<i>Fracturas osteoporóticas</i>			
Número de pacientes	1.654	3.192	
Prevalencia	2,8%	2,7%	0,224
<i>Fracturas mayores</i>			
Número de pacientes	891	1.785	
Prevalencia	1,5%	1,5%	0,967
<i>Fracturas de cadera</i>			
Número de pacientes	232	482	
Prevalencia	0,4%	0,4%	0,633

Los pacientes DM2 presentaban en el momento del diagnóstico un riesgo similar de fractura que los controles no diabéticos (Figura 1). Las ORs ajustadas fueron: para fracturas osteoporóticas OR=1,02 (IC 95% 0,96-1,09; p=0,46), para fracturas mayores OR=0,99 (IC 95% 0,91-1,09; p=0,93) y para fractura de cadera OR=1,08 (IC 95% 0,90-1,28; p=0,39).

Figura 1: Riesgo de presentar una fractura en el momento del diagnóstico de la DM2 (ORs no ajustados) según la localización de la fractura



Analizando por subgrupos de pacientes según la exposición al tabaco, el uso de estatinas o según el grado de control de la DM2 de partida (definido por una HbA1c <7% o ≥ a 7%) no se observan diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de fracturas osteoporóticas, mayores o de cadera (Tabla 3). Los pacientes con una HbA1c inicial por encima de 7% presentan un riesgo de fractura de fémur muy próximo a la significación estadística (OR ajustada = 1,30; IC 95% 0,96-1,75; p=0,09).

Tabla 3: Análisis del riesgo de fractura osteoporótica, mayor y de cadera por subgrupos: exposición a tabaco, uso de estatinas y grado de control metabólico inicial.

	OR ajustada [IC 95%]; p-valor	
	HbA1c basal <7%	HbA1c basal ≥7%
Fractura osteoporótica	1,02 [0,94-1,10]; p=0,71	1,01 [0,90-1,14]; p=0,83
Fractura mayor	0,98 [0,94-1,10]; p=0,71	1,01 [0,86-1,18]; p=0,91
Fractura de cadera	0,97 [0,79-1,20]; p=0,77	1,30 [0,96-1,75]; p=0,09
	Nunca fumador	Fumador / Ex fumador
Fractura osteoporótica	1,00 [0,93-1,09]; p=0,91	0,94 [0,76-1,17]; p=0,59
Fractura mayor	0,98 [0,89-1,09]; p=0,72	0,93 [0,67-1,28]; p=0,66
Fractura de cadera	1,06 [0,88-1,28]; p=0,53	0,81 [0,31-2,11]; p=0,67

	No terapia previa con estatinas	Terapia previa con estatinas
Fractura osteoporótica	1,08 [0,97-1,20]; p=0,16	0,98 [0,86-1,12]; p=0,81
Fractura mayor	1,05 [0,91-1,20]; p=0,54	0,99 [0,83-1,19]; p=0,93
Fractura de cadera	1,16 [0,88-1,52]; p=0,29	1,15 [0,77-1,71]; p=0,50

DISCUSIÓN:

Los pacientes DM2 tienen un incremento del riesgo de alrededor el 70% y 40% de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebro-vascular respectivamente, comparados con controles apareados. Un reciente metanálisis (15) de pacientes con prediabetes (incluye pacientes con ITG y GBA) concluye que presentan un incremento de un 26% de enfermedad cerebro-vascular (RR=1,26; IC 95% 1,10-1,41; $p<0,001$). Un estudio en pacientes con GBA (16), según criterios ADA, encuentra un aumento del riesgo del 70% de cardiopatía isquémica en mujeres (OR=1,70; IC 95% 1,0-3,0; $p=0,049$).

Sin embargo, según los resultados de nuestro estudio los pacientes DM2 no presentan una mayor probabilidad de padecer una fractura (osteoporótica, fractura mayor o de cadera) que el resto de la población en el momento del diagnóstico de la diabetes. Esto sugiere que el incremento de riesgo asociado a la DM2 no aparece en las fases iniciales de la enfermedad, sino con la evolución de la enfermedad.

El mecanismo por el que la DM2 favorece la aparición de fracturas no está claramente definido, si bien se han descrito diferentes sustancias que tienen un papel crucial en la patogenia de esta asociación (17-18). Al realizar un análisis por subgrupos hemos observado que en los pacientes con HbA1c inicial por encima de 7% presentaban un riesgo de fractura de cadera al límite de la significación estadística. Estudios previos (18) ponen de manifiesto que un grado de control metabólico deficiente se asocia a unos niveles superiores de esclerostina, provocando un aumento del riesgo de fracturas. Además los niveles altos de glucosa conducen a una acumulación de productos de degradación en la matriz ósea, lo que origina un hueso biomecánicamente menos resistente (19). Si bien nuestro estudio no dispone de datos sobre estas sustancias, el no haber encontrado una mayor incidencia de fracturas en el momento del diagnóstico de DM2 podría apoyar estas hipótesis. La temporalidad entre la asociación entre diabetes y fractura será objeto de un nuevo estudio prospectivo en el seguimiento de la cohorte DIAFOS.

Como era de esperar, los pacientes DM2 en el momento del diagnóstico presentaban un riesgo aumentado de cardiopatía isquémica, así como de

enfermedad cerebro-vascular en comparación con la población general. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con intolerancia a la glucosa presentan una mayor morbi-mortalidad cardiovascular (20). Se han postulado diferentes mecanismos asociados a la hiperglucemia que favorecen la aterosclerosis entre ellos la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la formación de productos de degradación (21). Es de interés remarcar que en la población de pacientes DM2 de nuestro estudio, la proporción de pacientes con sobrepeso-obesidad y que ya reciben estatinas (indicador indirecto de la presencia de un trastorno del metabolismo de los lípidos) es superior que en los controles. Esto podría ser explicado por el hecho de que la obesidad y los trastornos del metabolismo de los lípidos favorecen la aparición de trastornos del metabolismo hidrocarbonado (glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa, diabetes o síndrome metabólico). Además la presencia de una mayor proporción de fumadores activos entre los diabéticos tipo 2 podría aumentar tanto el riesgo de padecer un evento cardiovascular como el de fracturas. El uso de estatinas se ha asociado a una menor incidencia de fracturas osteoporóticas (22), posiblemente debido a que interfieren la misma vía metabólica, la del mevalonato, sobre la que actúan también los bifosfonatos. También se ha demostrado un efecto directo “in vitro” de las estatinas en cultivos primarios de osteoblastos humanos (23). Sin embargo sus efectos sobre el hueso son muy poco acusados y no explican, en nuestra opinión, la falta de diferencia en la incidencia de fracturas. En todo caso, nuestro análisis se ajustó por este posible factor de confusión.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que los datos provienen de la historia clínica informatizada y, a diferencia de los estudios clásicos de cohortes, pueden presentar un infraregistro. Esto podría provocar un sesgo de clasificación aleatorio que podría ajustar a la baja la asociación entre factores predictores y el evento de interés. Efectivamente el registro de fracturas en SIDIAP se ha validado en comparación a estudios de cohortes clásicas y bases de datos de alta hospitalaria, y los datos presentan una sensibilidad moderada (cerca del 70%) y una especificidad elevada (>95%) (12). Por el contrario, este estudio tiene importantes fortalezas como son el elevado número de individuos, lo que permite detectar diferencias estadísticamente significativas aún en el

caso de que sea muy limitadas. Por tanto pensamos que la falta de aumento de fracturas en el momento del diagnóstico de DM2 es un dato consistente.

CONCLUSIONES:

La cohorte DIAFOS consta de una población de pacientes diagnosticados de novo de diabetes mellitus tipo 2 en la que se pretende analizar la asociación entre la diabetes y la presencia de fracturas. En este primer análisis, usando un diseño de caso-control anidado dentro de esta cohorte, podemos concluir que los pacientes diabéticos en el momento del diagnóstico no presentan un mayor riesgo de padecer una fractura que la población general, de tal forma que parece ser que la prediabetes no provoca un aumento del riesgo de padecer fracturas al contrario de lo que sucede con la enfermedad cardiovascular. Así pues, estos resultados no apoyan la necesidad de una valoración específica del riesgo de fracturas en los pacientes con diagnóstico reciente de DM2 más allá del habitual en la población general.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53
- (2) Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulations in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93
- (3) Díaz M, García JJ, Carrasco JI, Honorato J, Pérez R, Rapado A, et al. Prevalencia de la osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2011;116:86-8
- (4) Janghorbani M, van Dam RM, Willet WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505
- (5) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009;24:702-9
- (6) Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, Greendale GA, Vuga M, Selzer F et al. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. *Osteoporos Int* 2011;22:1367-76
- (7) David M, Nathan MD, Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342-9
- (8) Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40
- (9) DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405
- (10) De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Osteoporos Int* 2005;16:1713-20.
- (11) Garcia-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rossell M, Ramos R, et al. Construction and Validation of a Scoring System for

- Selection of High Quality Data in a Spanish Population Primary Care Database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2011;19:135-45
- (12) Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Fina Avilés F, Alzamora M, Baena-Díez JM, Martínez-Laguna et al. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:79
- (13) Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina Avilés F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9
- (14) 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.
- (15) Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012; 334:e3564
- (16) Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:264-70
- (17) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:265-73.
- (18) García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA et al. Circulating levels of sclerostin are increase in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:234-41.
- (19) Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, Byrjalsen I et al. Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of lumbar vertebrae. *Bone* 2006;39:1073-9
- (20) The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European diabetes epidemiology group. *Diabetes epidemiology:*

collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999;354:617-21

- (21) Chu CS, Lee KT, Cheng KH, Lee MY, Kuo HF, Lin TH, et al. Postchallenge responses of nitrotyrosine and TNF-alpha during 75-g oral glucose tolerance test are associated with the presence of coronary artery diseases in patients with prediabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:21
- (22) Toh S, Hernández-Díaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:627-40
- (23) Ruiz-Gaspa S, Nogues X, Enjuanes A, Monllau JC, Blanch J, Carreras R, et al. Simvastatin and atorvastatin enhance gene expression of collagen type 1 and osteocalcin in primary human osteoblasts and MG-63 cultures. *J Cell Biochem.* 2007 Aug 15;101(6):1430-8