

García-Martín A¹, Reyes-García R¹, Rozas-Moreno P^{1,2}, Varsavsky M³, Luque-Fernández I⁴, Avilés-Pérez MD¹, Muñoz-Torres M^{1,5}

1 Unidad de Metabolismo Óseo, Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Granada

2 Servicio de Endocrinología - Hospital General de Ciudad Real - Ciudad Real

3 Servicio de Endocrinología - Hospital San Pau i Santa Tecla - Tarragona

4 Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Virgen de la Salud - Toledo

5 Plataforma de Metabolismo Mineral y Óseo (RETICEF) - España

Variables que influyen en las concentraciones de esclerostina en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y su asociación con el metabolismo óseo

Correspondencia: Antonia García-Martín - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario San Cecilio - Avda. Dr. Oloriz, 16 - 18012 Granada (España)

Correo electrónico: garciamartin_r@hotmail.com

Fecha de recepción: 19/05/2012

Fecha de aceptación: 15/08/2012

Trabajo becado por la SEIOMM para asistir al 34 Congreso de la ASBMR (San Diego, California. 2011)

Resumen

Fundamento y objetivos: La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) se asocia a un incremento del riesgo de fracturas cuyos mecanismos subyacentes son complejos. El objetivo de nuestro estudio fue analizar las variables que influyen en la concentración sérica de esclerostina y la relación con el metabolismo óseo en un grupo de pacientes DM2.

Pacientes y métodos: Estudio transversal de 76 pacientes con DM2. Se recogieron datos clínicos, parámetros bioquímicos básicos, hormonas calciotropas, marcadores de remodelado óseo, radiología vertebral y densidad mineral ósea (DMO). Se determinaron las concentraciones séricas de esclerostina mediante ELISA (Biomedica, Austria).

Resultados: Los varones presentaron concentraciones más elevadas que las mujeres (63,15±27,03 vs. 43,14±17,08 pmol/L, p<0,001). Encontramos una relación positiva entre esclerostina y edad en los varones con DM2 (r=0,338, p=0,031) y entre esclerostina y creatinina en la muestra total (ajuste a edad: r=0,362, p<0,001). Asimismo, se relacionó negativamente con la fosfatasa alcalina ósea (FAO) (r=-0,259, p=0,029), el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX) (r=-0,356, p=0,002) y la fosfatasa ácida tartrato resistente 5β (TRAP5β) (r=-0,289, p=0,013). La DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total se asoció de forma positiva con la esclerostina (r=0,373, r=0,492, r=0,524, p<0,001) ajustando por edad. Los niveles séricos de esclerostina fueron más bajos en pacientes con DM2 y osteoporosis frente a los no osteoporóticos (42,96±19,16 vs. 56,95±25,98 pmol/L, p=0,041).

Conclusiones: El sexo, la edad y la función renal son factores determinantes en los niveles circulantes de esclerostina en pacientes con DM2. Existe una relación negativa con los marcadores de remodelado, y positiva con la DMO. Los niveles séricos de esclerostina son más bajos en pacientes con DM2 y osteoporosis.

Palabras clave: esclerostina, diabetes *mellitus* tipo 2, metabolismo óseo.

Abreviaturas: CF: cuello femoral; CL: columna lumbar; CT: cadera total; CTX: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; DMO: densidad mineral ósea; DXA: absorciometría dual de rayos X; FAO: fosfatasa alcalina ósea; FG: filtrado glomerular; GBP: glucemia basal plasmática; HbA1c: hemoglobina glicada; IMC: índice de masa corporal; PTH: parathormona; OC: osteocalcina; TRAP5β: fosfatasa ácida tartrato resistente 5β; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D.

Variables which influence concentrations of sclerostin in patients with diabetes mellitus type 2 and its association with bone metabolism

Summary

Background and objectives: Diabetes mellitus type 2 (DM2) is associated with an increased risk of fractures whose underlying mechanisms are complex. The objective of this study was to analyse the variables which influence blood concentrations of sclerostin and the relationship with bone metabolism in a group of DM2 patients.

Patients and methods: A transversal study of 76 patients with DM2. Clinical data, basic biochemical parameters, calciotropic hormones, markers for bone remodelling, vertebral X-rays and bone mineral density (BMD) were gathered. Blood concentrations of sclerostin were determined using ELISA (Biomedica, Austria).

Results: The males had higher concentrations than the females (63.15 ± 27.03 vs 43.14 ± 17.08 pmol/L, $p < 0.001$). We found positive relationships between sclerostin and age in males with DM2 ($r = 0.338$, $p = 0.031$) and between sclerostin and creatinine in the whole sample (adjusted for age: $r = 0.362$, $p < 0.001$). Also, it had a negative relationship with bone alkaline phosphatase (BAP) ($r = -0.259$, $p = 0.029$), carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX) ($r = -0.356$, $p = 0.002$) and tartrate-resistant acid phosphatase 5 β (TRAP β) ($r = -0.289$, $p = 0.013$). BMD in the lumbar spine, femoral neck and total hip were positively associated with sclerostin ($r = 0.373$, $r = 0.492$, $r = 0.524$, $p < 0.001$) adjusted for age. Blood levels of sclerostin were lower in patients with DM2 and osteoporosis than those who were non-osteoporotic (42.96 ± 19.16 vs 56.95 ± 25.98 pmol/L, $p = 0.041$).

Conclusions: Sex, age and renal function are determining factors of levels of sclerostin in the circulation of patients with DM2. There is a negative relationship with remodelling markers and a positive one with BMD. Blood levels of sclerostin are lower in patients with DM2 and osteoporosis.

Key words: sclerostin, diabetes mellitus type 2, bone metabolism.

Abbreviations: FN: femoral neck; LS: lumbar spine; TH: total hip; CTX: carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen; DXA: dual X-ray absorptiometry; BAP: bone alkaline phosphatase; GF: glomerular filtration; BBG: basal blood glucose; HbA1c: glycated haemoglobin; BMI: body mass index; PTH: parathormone; OC: osteocalcin; TRAP β : tartrate-resistant acid phosphatase 5 β ; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D.

Introducción

La osteoporosis y la diabetes mellitus son dos enfermedades de alta prevalencia que se asocian a un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad, y con un sustancial impacto sobre la morbilidad y mortalidad de la población general. Aunque diversos estudios observacionales han investigado la asociación entre ambas, el mecanismo por el que la diabetes favorece la aparición de fracturas no se encuentra adecuadamente establecido. El descubrimiento de la vía Wnt, que estimula la diferenciación de precursores osteoblásticos, ha supuesto un avance reciente en el conocimiento de la homeostasis ósea¹. Así, el papel de esta vía de señalización y sus antagonistas puede ser crucial en la patogenia de las alteraciones de la calidad ósea observadas en la diabetes mellitus.

Los datos publicados en animales de experimentación se centran en el análisis de la expresión génica y la concentración en el microambiente óseo de algunas de las proteínas involucradas. De hecho, un estudio en ratones con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) inducida por estreptozotocina demostró supresión de la expresión génica de esclerostina, aumento de la apoptosis de los osteocitos y bajas

concentraciones de β -catenina total y nuclear². Por otro lado, Nuche-Berenguer y cols. demostraron que la expresión génica de Dkk1 y SOST en modelos de ratas con DM2 se encontraba suprimida, mientras que en modelos de ratas insulínresistentes se evidenció una sobreexpresión génica de SOST asociada a un aumento de los niveles de ARNm de LRP5³.

Previamente describimos que los niveles de esclerostina se encuentran elevados en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁴, coincidiendo con los resultados de Nuti y cols.⁵. El objetivo de nuestro estudio fue analizar las variables que influyen en la concentración sérica de esclerostina y la relación con el metabolismo óseo en un grupo de pacientes con DM2.

Pacientes y métodos

Población del estudio

Nuestro estudio, de carácter transversal, incluyó un grupo de pacientes con DM2 diagnosticados según los criterios de la *American Diabetes Association*⁶. Fueron reclutados consecutivamente desde enero de 2006 a diciembre de 2007 en la consulta de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Tabla 1. Características de la muestra de estudio

	n=76	Varones n=41	Mujeres n=35
Edad (años)	57,9±6,5	57,4±6,8	58,6±6,1
IMC (kg/m ²)	31,3±5,7	29,8±4,4	33±6,6
Duración diabetes (años)	13,4±7,5	13,2±6,7	13,6±8,5
Parámetros séricos:			
- GBP (mg/dL)	174,8±62,9	177±65,3	172,3±60,9
- HbA1c (%)	8±1,9	8,1±2	7,9±1,8
- Creatinina (mg/dL)	0,9±0,2	0,8±0,3	1±0,1
- IFG (ml/min/1,73 m ²)	93,4±26,9	95,8±29,5	92,3±24,3
- Calcio (mg/dL)	9,6±0,5	9,6±0,5	9,4±0,5
- Fósforo (mg/dL)	3,7±0,6	3,6±0,6	3,8±0,4
- PTH (pg/mL)	38,7±18,4	33,5±15,2	43,8±20
- 25(OH)D (ng/mL)	17,6±11,2	17,6±10,1	18,1±12,5
- OC (ng/mL)	1,45±1,27	1,35±1,19	1,62±1,33
- FAO (µg/L)	14,8±6,5	13,4±4,2	16,6±8,3
- CTX (ng/mL)	0,212±0,13	0,163±0,082	0,264±0,14
- TRAP5β (UI/L)	1,38±1	1,26±0,96	1,56±1,02
- Esclerostina (pmol/L)	53,93±24,95	63,15±27,03	43,14±17,08
Parámetros DXA:			
- DMO CL (g/cm ²)	0,949±0,142	0,963±0,131	0,932±0,153
- DMO CF (g/cm ²)	0,818±0,13	0,861±0,131	0,766±0,109
- DMO CT (g/cm ²)	0,905±0,142	0,942±0,145	0,859±0,127
- T-score CL	-1,3±1,3	-1,375±1,218	-1,317±1,452
- T-score CF	-0,59±1	-0,461±1,052	-0,758±0,981
- T-score CT	-0,61±1	-0,568±1	-0,661±1,03
Osteoporosis (%)	19,7	9,2	10,5
Fracturas vertebrales (%)	26,3	18,4	7,9

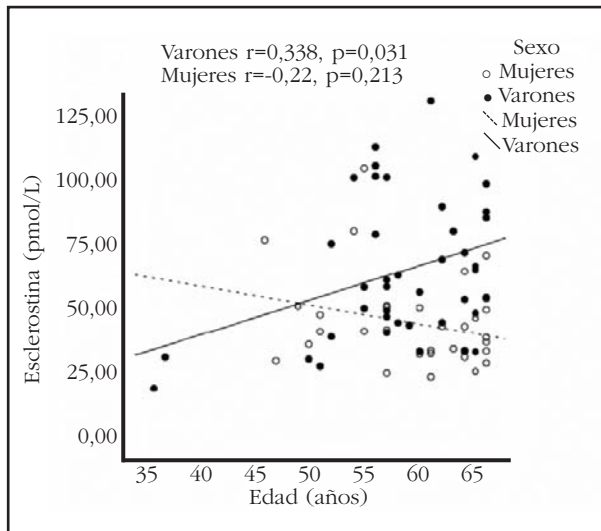
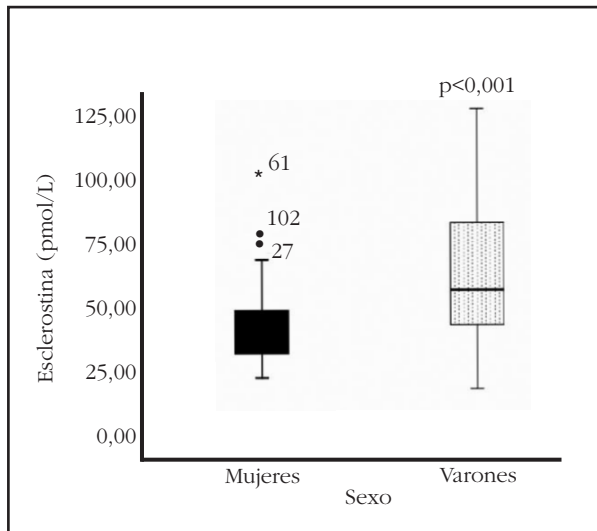
IMC: índice de masa corporal; GBP: glucemia basal plasmática; HbA1c: hemoglobina glicada; IFG: índice de filtrado glomerular; PTH: parathormona; 25(OH)D: 25-hidroxitamina D; OC: osteocalcina; FAO: fosfatasa alcalina ósea; CTX: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1; TRAP5β: fosfatasa ácida tartrato resistente 5β; DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; CT: cadera total.

Todos los pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión: caucásicos, ambulatorios, edad entre 35 y 65 años y valores normales de hemograma, creatinina, función hepática, calcio y fósforo. Los criterios de exclusión fueron: enfermedad crónica excepto la DM2, situaciones que afectan el metabolismo óseo (enfermedad de Paget, artritis reumatoide, hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, tumores malignos, trasplante) y tratamiento con fármacos que interfieren en el

metabolismo óseo (suplementos de calcio, preparados de vitamina D, moduladores selectivos del receptor estrogénico, calcitonina, terapia estrogénica, antirresortivos, tiazidas, glucocorticoides o anticonvulsivos).

El estudio se realizó con la aprobación del comité ético del hospital y se ajustó a las directrices pertinentes para la investigación en humanos. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para su inclusión.

Figura 1. Niveles séricos de esclerostina en función del sexo Figura 2. Correlación entre esclerostina y edad



Determinaciones analíticas

La glucemia basal plasmática (GBP), hemoglobina glicada (HbA1c), calcio, fósforo y creatinina fueron medidos usando las técnicas automatizadas del laboratorio. La tasa de filtrado glomerular (FG) fue estimada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. Se determinaron los niveles séricos de parathormona (inmunoensayo para PTH, Roche Diagnostics SL, Barcelona, España) y 25-hidroxivitamina D (25-OH-D, radioinmunoensayo, DiaSorin, Stillwater, Minnesota, EE.UU.).

Los marcadores del remodelado óseo de formación recogidos fueron: osteocalcina (OC, radioinmunoensayo, DiaSorin, Stillwater, Minnesota EE.UU.) y fosfatasa alcalina ósea (FAO, ELISA, Tandem-R Ostase TM, Hybritech Europe, Liège, Bélgica). Los marcadores de resorción incluidos fueron: fosfatasa ácida tartrato resistente 5β (TRAP5β, colorimetría, Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH) y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX, inmunoensayo enzimático, analizador Elecsys CrossLaps, Roche Diagnostics SL, Barcelona, España).

Los niveles séricos de esclerostina fueron medidos mediante ELISA (Biomedica, Austria). En nuestro laboratorio, dos muestras de concentración conocida fueron testadas 6 veces para calcular la variabilidad intraensayo que fue del 4% y dos muestras de concentración conocida fueron testadas para calcular la variabilidad interensayo que fue del 3%. La medida de esclerostina se expresa en picomoles por litro (pmol/L) y el nivel mínimo de detección fue <math>< 10</math> pmol/L.

Densidad mineral ósea y estudio radiológico vertebral

La densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar (CL) L2-L4, cuello femoral (CF) y cadera total (CT) fue determinada en todos los pacientes mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) usando el densitómetro Hologic® QDR-4500 (Whatman, MA; coeficiente de variación <math>< 1\%</math>). Todas las medidas fue-

ron hechas por el mismo operador. Usamos los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de osteoporosis⁷. También se realizó radiología simple (RX) de columna dorsal y lumbar para el análisis de fracturas vertebrales morfométricas y se interpretó de acuerdo al algoritmo desarrollado por Genant y cols.⁸.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa SPSS (versión 15.0, Chicago, EE.UU.). Para variables continuas se evaluó si seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se emplearon medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar, rango) para variables continuas y distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Las diferencias para las variables de interés entre grupos de comparación se realizaron mediante el test de la *t* de Student para dos muestras independientes y el test de la U de Mann-Whitney en el caso de variables continuas. Para variables categóricas se utilizó el test de la Chi Cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher. La relación entre las variables cuantitativas se analizó usando el test de correlaciones bivariadas de Pearson o de Spearman. Para controlar el efecto de una o más variables sobre el coeficiente de correlación de Pearson se empleó el test de correlación parcial. Todos los tests estadísticos se realizaron a doble cola. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características clínicas, bioquímicas y densitométricas de la muestra total y según el sexo. Las mujeres diabéticas tuvieron un índice de masa corporal ($p = 0,016$), niveles séricos de PTH ($p = 0,01$) y CTX ($p < 0,001$) mayores que los varones, mientras que éstos presentaron una mayor DMO en cuello femoral ($p = 0,002$) y en

cadera total ($p=0,015$) respecto a las mujeres. No hubo diferencias en el resto de variables.

Los varones presentaron concentraciones más elevadas que las mujeres ($63,15 \pm 27,03$ frente a $43,14 \pm 17,08$ pmol/L, $p < 0,001$) (Tabla 1 y Figura 1).

En los varones, los niveles de esclerostina se correlacionaron positivamente con la edad ($r=0,338$, $p=0,031$), pero esta relación no se mantuvo en mujeres ($r=0,223$, $p=0,213$) (Figura 2).

En la muestra total, los niveles séricos de esclerostina mostraron una correlación positiva con los valores séricos de creatinina ($r=0,37$, $p < 0,001$) y negativa, aunque no significativa, con el filtrado glomerular ($r=-0,184$, $p > 0,05$). Tras el ajuste por edad esta relación se mantuvo significativa para los valores séricos de creatinina ($r=0,361$, $p=0,001$).

Los niveles de esclerostina se correlacionaron negativamente con el marcador de formación ósea FAO ($r=-0,277$, $p=0,021$) y con los marcadores de resorción ósea CTX ($r=-0,363$, $p=0,002$) y TRAP5 β ($r=-0,276$, $p=0,02$). No hubo relación con el marcador de formación OC (Figura 3).

Las DMO y T-score de columna lumbar, cuello femoral y cadera total se relacionaron positivamente con los niveles de esclerostina tras ajustar por la edad (Tabla 2).

En los pacientes con osteoporosis los niveles de esclerostina fueron significativamente más bajos que en los pacientes no osteoporóticos ($44,03 \pm 19,41$ pmol/L frente a $56,95 \pm 25,98$ pmol/L, $p=0,048$) (Figura 4). Sin embargo, no hubo relación con las fracturas morfológicas vertebrales ($54,03 \pm 26,55$ frente a $53,72 \pm 23,27$ pmol/L, $p > 0,05$).

Discusión

Los niveles de esclerostina se encontraron aumentados en varones. Estos resultados coinciden con lo descrito en una amplia cohorte poblacional de 362 mujeres y 318 varones donde las mujeres ya fueran pre o postmenopáusicas presentaron menores niveles de esclerostina que los varones⁹. Los autores postulan que el mayor tamaño del esqueleto, alrededor de un 21%, en el varón podría explicar las diferencias de género en las concentraciones séricas de esclerostina. Por otra parte, Mödder y cols. sostienen que los estrógenos influyen y regulan la síntesis de esclerostina basándose en las diferencias observadas en los niveles de esclerostina entre mujeres pre y postmenopáusicas, siendo éstos más bajos en premenopáusicas, y en un estudio previo en el que el tratamiento con estrógenos en postmenopáusicas descende los niveles de esclerostina un 27%¹⁰. Los estudios moleculares apoyan el papel estrogénico en la regulación de la masa ósea a través de la vía Wnt mediante el receptor α estrogénico que interviene en el transporte al núcleo de la β -catenina en respuesta a la tensión mecánica del osteocito¹¹.

Observamos un aumento de los niveles séricos de esclerostina con la edad en varones. La influencia de la edad sobre los niveles de esclerostina está siendo estudiada en profundidad. Se sabe que la expresión de las proteínas de la vía Wnt por el osteoblasto están reguladas individualmente por la edad¹², y diversos estudios clínicos han confirma-

Figura 3. Correlación entre esclerostina y marcadores de remodelado óseo

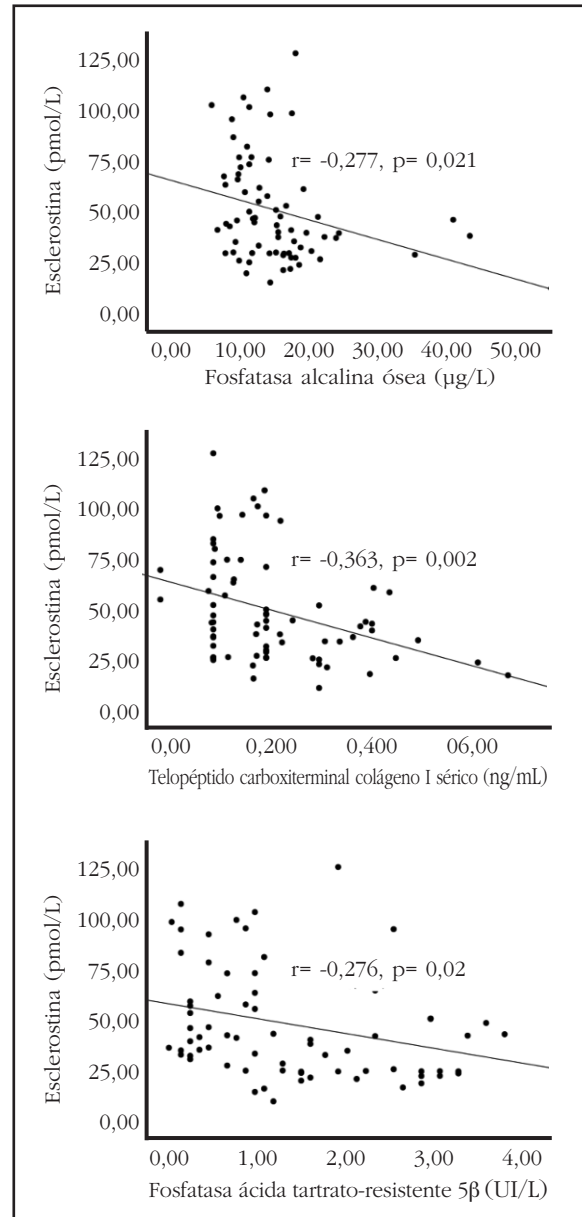


Figura 4. Niveles séricos de esclerostina en función del diagnóstico de osteoporosis

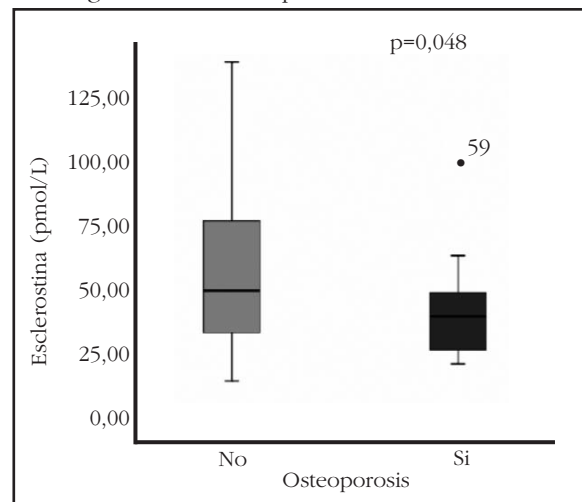


Tabla 2. Correlación entre esclerostina, DMO, T-score y Z-score sin ajustar y ajustada por edad

	Simple	Ajustada por edad
DMO CL (g/cm ²)	r=0,337**	r=0,373**
T-score CL	r=0,285*	r=0,313*
Z-score CL	r=0,199	r=0,192
DMO CF (g/cm ²)	r=0,487**	r=0,492**
T-score CF	r=0,405**	r=0,408**
Z-score CF	r=0,396**	r=0,391**
DMO CT (g/cm ²)	r=0,505**	r=0,524**
T-score CT	r=0,406**	r=0,427**
Z-score CT	r=0,328**	r=0,323**

DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; CT: cadera total.

* p<0,05

** p<0,01

do esta relación tanto en varones como en mujeres^{9,13}. Así, en un trabajo poblacional realizado en 1.235 mujeres premenopáusicas y 568 mujeres postmenopáusicas en un rango de edad de 20 a 79 años, se analizan los cambios de las concentraciones séricas de esclerostina con la edad. Una de las conclusiones fue que entre los 35 y 45 años los niveles de esclerostina se mantienen estables, y a partir de los 45 años se incrementan progresivamente¹⁴. Algunos autores postulan que la producción de esclerostina en cada osteocito se incrementa con la edad, aunque no excluyen la posibilidad de que también se reduzca su aclaramiento⁹.

Aunque se desconoce la vía de eliminación de la esclerostina, la opción más probable, dado el tamaño y el peso molecular de esta proteína, es que su eliminación sea por vía renal. En nuestro estudio los niveles de esclerostina se relacionaron positivamente con las concentraciones séricas de creatinina y de forma negativa con el filtrado glomerular. Estos resultados coinciden con trabajos previos que muestran que los niveles de esclerostina aumentan con el deterioro de la función renal, sobre todo en la insuficiencia renal crónica grado 3 o superior, y sin relación con la función hepática¹⁵. Asimismo, en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis los niveles de esclerostina están elevados respecto a los controles¹⁶.

Conceptualmente, concentraciones elevadas de esclerostina deberían asociarse con un descenso de los marcadores de formación ósea. Sin embargo, encontramos que los niveles de esclerostina en los pacientes con diabetes se relacionaron negativamente tanto con marcadores de formación (FAO) como de resorción (CTX y TRAP). De forma similar, en mujeres mayores de 60 años los niveles de esclerostina se han asociado negati-

vamente tanto con la FAO y el propéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (PINP) como con el CTX sérico⁹. En las pacientes inmovilizadas tras un ictus, la esclerostina sérica se correlaciona de forma negativa con la FAO y de forma positiva con el CTX¹⁷. En cambio, en otros estudios no se ha encontrado relación entre esclerostina y marcadores de remodelado óseo^{13,16,18,19}. Por tanto, consideramos que los datos sobre esclerostina y marcadores de remodelado óseo son contradictorios, no permitiendo extraer conclusiones definitivas.

La masa ósea, expresada en DMO, T-score y Z-score, se relacionó positivamente con los niveles de esclerostina tanto en el grupo de DM2 como en el grupo control de nuestro estudio. Asimismo, la DMO fue la principal variable predictora de las concentraciones séricas de esclerostina. Estos hallazgos difieren de los observados en los pacientes con esclerosteosis o enfermedad de Van Buchem's^{20,21} y en los modelos de ratones *Knockout* para esclerostina o con sobreexpresión de esclerostina^{22,23}. Dado que el papel fisiológico de la esclerostina es la inhibición de la proliferación y actividad osteoblástica, lo esperable sería una relación negativa con la masa ósea. Sin embargo, nuestros resultados coinciden con algunos trabajos en los que se examina este aspecto. Así, en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis, los niveles de esclerostina se correlacionaron positivamente tanto con la DMO de cuello femoral, columna lumbar y radio, así como con la densidad trabecular y el número de trabéculas en el radio y la tibia medidos mediante tomografía computarizada (TC) periférica de alta resolución¹⁶. También la DMO y el CMO de columna lumbar y cadera se relacionan positivamente con la concentración de esclerostina en sujetos sanos tras ajustar por edad, sexo y función renal¹³. En la cohorte de Mödder y cols. también se encuentra una asociación positiva entre el CMO total y los niveles de esclerostina, pero que sólo es significativa a partir de los 40 años y es mayor a partir de los 60 años⁹. Además, los niveles de esclerostina se relacionan positivamente con la DMO de fémur distal y tibia proximal en pacientes con lesión medular crónica²⁴.

En concordancia con los hallazgos previos, los niveles de esclerostina fueron más bajos en pacientes con diabetes y osteoporosis densitométrica comparados con los pacientes con diabetes y sin osteoporosis densitométrica. En mujeres con osteoporosis postmenopáusica se ha descrito una relación entre osteoporosis y esclerostina similar a la que encontramos en DM2¹⁹.

Se barajan diversas hipótesis para explicar la relación positiva entre la esclerostina sérica y la masa ósea. La principal es que existan cambios en la producción de esclerostina por los osteocitos en relación con el envejecimiento con una mayor síntesis por cada osteocito individual⁹. Por otro lado, el aumento de los niveles de esclerostina supone un descenso de la formación ósea en base a sus funciones fisiológicas y, por tanto, permite que exista un recambio óseo disminuido. Un menor recambio óseo conllevaría una pérdida ósea enlentecida y una mayor masa ósea¹⁶.

En resumen, el sexo, la edad y la función renal son factores determinantes en los niveles circulantes de esclerostina en pacientes con DM2. Asimismo, encontramos una relación negativa con los marcadores de remodelado y positiva con la DMO. Finalmente, los niveles séricos de esclerostina son más bajos en pacientes con DM2 y osteoporosis, sin relación con la presencia de fracturas.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses por parte de los autores.

Bibliografía

- Baron R, Rawadi G. Wnt Signaling and the regulation of bone mass. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:73-80.
- Portal-Núñez S, Lozano D, de Castro LF, de Cortázar AR, Nogués X, Esbrit P. Alterations of the Wnt/beta-catenin pathway and its target genes for the N- and C-terminal domains of parathyroid hormone-related protein in bone from diabetic mice. *FEBS Lett* 2010;584:3095-100.
- Nuche-Berenguer B, Moreno P, Portal-Núñez S, Dapía S, Esbrit P, Villanueva-Peñacarrillo ML. Exendin-4 exerts osteogenic actions in insulin-resistant and type 2 diabetic states. *Regul Pept* 2010;159:61-6.
- García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:234-41.
- Nuti R, Valenti R, Merlotti D, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1737-44.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:S37-S42.
- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Newitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
- Mödder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Riggs BL, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011;26:373-9.
- Mödder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready L, Oursler MJ, et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res* 2011;26:27-34.
- Zaman G, Jessop HL, Muzylak M, De Souza RL, Pitsillides AA, Price JS, et al. Osteocytes use estrogen receptor alpha to respond to strain but their ERalpha content is regulated by estrogen. *J Bone Miner Res* 2006;21:1297-1306.
- Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Age-dependent Wnt gene expression in bone and during the course of osteoblast differentiation. *Age (Dordr)* 2008;30:273-82.
- Amrein K, Amrein S, Drexler C, Dimai HP, Dognig H, Pfeifer K, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:148-54.
- Ardawi MS, Al-Kadi HA, Rouzi AA, Qari MH. Determinants of serum sclerostin in healthy pre- and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2011;26:2812-22.
- Kim SH, Lim HJ, Yoon SY, Lee SC, Lim SK, Rhee Y. Decreased renal function but not liver function overpowers the circulating sclerostin level. American Society Bone Mineral Research, 2011 Annual Meeting, SU0406.
- Cejka D, Jäger-Lansky A, Kieweg H, Weber M, Bieglmayer C, Haider DG, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:226-30.
- Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, Torrisi V, Lindner B, Mangiafico RA, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2248-53.
- Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1991-7.
- Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, Woloszczuk W, Papatheodorou A, Terpos E. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women-the six-month effect of risedronate and teriparatide. *Osteoporos Int* 2012;23:1171-6.
- Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet* 2003;63:192-7.
- Staebling-Hampton K, Proll S, Paepfer BW, Zhao L, Charmley P, Brown A, et al. A 52-kb deletion in the SOST-MEOX1 intergenic region on 17q12-q21 is associated with van Buchem disease in the Dutch population. *Am J Med Genet* 2002;110:144-52.
- Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'Agostin D, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;23:860-9.
- Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003;22:6267-76.
- Morse LR, Sudhakar S, Danilack V, Tun C, Lazzari A, Gagnon DR, et al. Association between sclerostin and bone density in chronic SCI. *J Bone Miner Res* 2012;27:352-9.