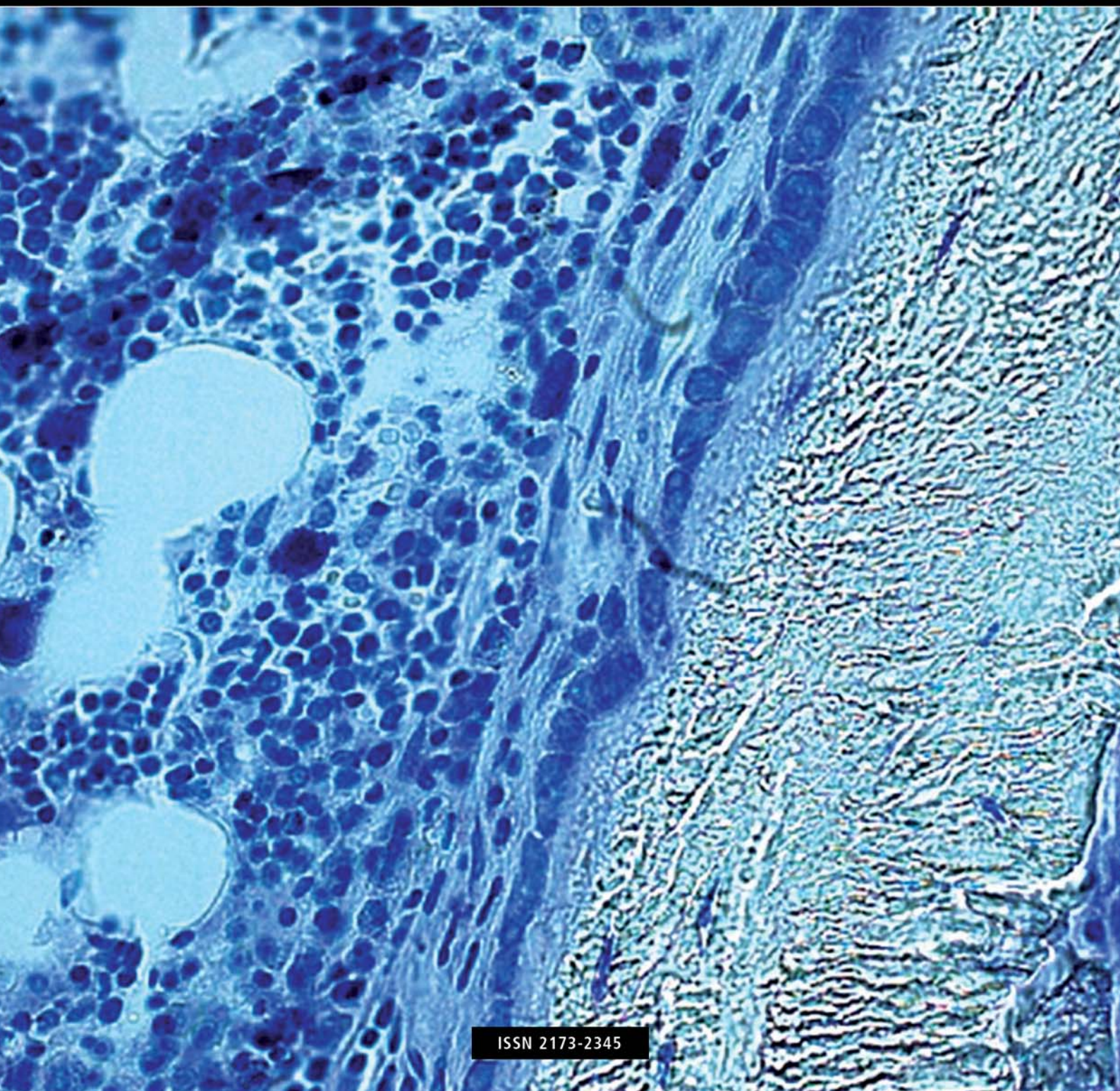


Volumen 13 · Número 4 · Noviembre-Diciembre 2021

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



ISSN 2173-2345

Co-directoras
Arancha Rodríguez de Gortázar
Marta Martín Millán



Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)

Presidente
Manuel Naves Díaz

Vicepresidenta
Pilar Peris Bernal

Secretaria
Minerva Rodríguez García

Tesorero
José Luis Pérez Castrillón

Vocales
Luis del Río Barquero
José Antonio Riancho Moral

Presidente Electo
Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Velázquez, 10 (1ª planta)
28001 Madrid

Tel: +34-648 949 755

seiommm@seiommm.org

www.seiommm.org

Edición



Ibañez & Plaza Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

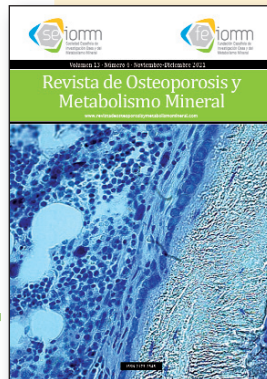
Avda. Reina Victoria, 47
28003 Madrid
Telf. +34-915 538 297
correo@ibanezyplaza.com
www.ibanezyplaza.com

Maquetación
Concha García García

Traducción inglés
David Shea

ISSN: 2173-2345

Envío de originales:
romm@ibanezyplaza.com



Nuestra portada: Banda de osteoblastos mediante tinción de azul de toluidina (40X).

Autoría: Grupo de Metabolismo Óseo, Vascular y Enfermedades Inflamatorias Crónicas. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (España).

Sumario

Vol. 13 - Nº 4 - Noviembre-Diciembre 2021

EDITORIAL

Tratamiento secuencial: mucho camino recorrido... y mucho camino por recorrer
González Macías J 105

ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias
Casado E, Neyro JL 107

ORIGINALES

La variante missense rs2908004 de WNT16 actúa como eQTL de FAM3C en osteoblastos primarios humanos
Martínez-Gil N, Patiño J, Ugartondo N, Grinberg D, Balcells S 117

La dieta como factor de riesgo de hipovitaminosis D en la población pediátrica española
Blarduni Cardón E, Arrospide A, Angulo Ugarte H, Urrutia Etxebarria I, Castaño González L, Etxebarria I, Mar J, Grupo Goivide 122

Relación genética entre las enfermedades pulmonares de origen ambiental u ocupacional y la osteoporosis: un enfoque bioinformático
Andújar-Vera F, García-Fontana C, González-Salvatierra S, Martínez-Heredia L, Muñoz-Torres M, García-Fontana B 130

Fuerza muscular como predictora de fragilidad ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Hayón-Ponce M, García-Fontana B, Avilés-Pérez MD, González-Salvatierra S, Moratalla-Aranda E, Muñoz-Torres M 137

Indexada en las siguientes bases de datos:

Scielo, Web of Sciences, IBECs, Scopus, SIIC Data Bases, embase, Redalyc, Emerging Sources Citation Index, Open J-Gate, DOAJ, Free Medical Journal, Google Academic, Medes, Electronic Journals Library AZB, e-revistas, WorldCat, Latindex, EBSCOhost, MediciLatina, Dialnet, SafetyLit, Mosby's, Encare, Academic Keys, ERIH plus, British Library, ROAD.

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral ha sido aceptada para su inclusión en "Emerging Sources Citation Index", la nueva edición de Web of Sciences que funciona desde noviembre de 2015. Por ello, los artículos publicados en nuestra revista serán indexados en Web of Sciences desde el mismo momento de su publicación.

Comité Editorial

Dra. Teresita Bellido

Directora del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas. Departamento de Medicina, División de Endocrinología y Metabolismo y Departamento de Ortopedia. Investigadora en el Sistema de Atención Médica de Veteranos de Arkansas Central-John L. McClellan Memorial Hospital. Little Rock. Arkansas (Estados Unidos)
Correo electrónico: tbellido@iupui.edu

Dr. Ernesto Canalis

Director, Centro de Investigaciones del Hueso. Profesor de Ortopedia y de Medicina. Centro de Salud de la Universidad de Connecticut. Farmington, CT (Estados Unidos)
Correo electrónico: canalis@uchc.edu

Dra. Patricia Clark Peralta

Jefa de la Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Infantil Federico Gómez-Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México (México)
Correo electrónico: patriciaclark@prodigy.net.mx

Dr. Oswaldo Daniel Messina

Jefe de Reumatología. Hospital Argerich de Buenos Aires (Argentina). Profesor Asociado de Reumatología y Director de la carrera de post grado en Reumatología. Universidad de Buenos Aires (Argentina). Director Médico de Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas de Buenos Aires (IRO SRL) (Argentina). Miembro del Board y del Comité de Asesores Científicos de la International Osteoporosis Foundation (IOF)
Correo electrónico: drosvaldodanielmessina@gmail.com

Dra. Lilian I Plotkin

Departamento de Anatomía y Biología Celular y Centro de Indiana para la Salud Muscoloesquelética. Facultad de Medicina. Universidad de Indiana. Indianápolis. Indiana (Estados Unidos)
Correo electrónico: lplotkin@iupui.edu

Dr. Manuel Naves Díaz

Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)
Correo electrónico: mnaves.huca@gmail.com

Dr. Adolfo Díez Pérez

Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM) y Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. CIBER en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Instituto Carlos III, Barcelona (España)
Correo electrónico: Adiez@parcdesalutmar.cat

Dr. Manuel Díaz Curiel

Ex-Director de la Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas. Universidad Autónoma Madrid. Consultor de Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Presidente Honorífico de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) (España)
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Dr. José Antonio Riancho Moral

Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander (España)
Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Dr. Manuel Sosa Henríquez

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es

Dra. María Jesús Gómez de Tejada Romero

Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla (España). Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: mjgtr@us.es

Dra. Arancha Rodríguez de Gortázar (Co-directora)

Universidad San Pablo CEU. Facultad de Medicina. Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA). Madrid (España)
Correo electrónico: argortazar@ceu.es

Dra. Marta Martín Millán (Co-directora)

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Departamento de Medicina y Psiquiatría, Universidad de Cantabria. Santander (España)
Correo electrónico: marta.martinm@scsalud.es

Metodología, estudio de datos y estadística: Pedro Saavedra Santana

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Departamento de Matemáticas. Las Palmas de Gran Canaria (España)
Correo electrónico: pedro.saavedra@ulpgc.es

Revisores Volumen 13 (2021)

Ardura Rodríguez, Juan Antonio
Bárbara Bataller, Enrique
Blázquez Cabrera, José Antonio
Bou, Rosa
Caeiro Rey, José Ramón
Calvo Catalá, Javier
Canalis, Ernesto
Cano Sánchez, Antonio
Carbonell Abella, Cristina
Casado Burgos, Enrique
de la Piedra Gordo, Concepción
del Río Barquero, Luis
Díez Pérez, Adolfo

García Giralt, Natalia
Junquera, Luis Manuel
Marín Díaz, Fernando
Martínez Díaz-Guerra, Guillermo
Martínez Laguna, Daniel
Monegal, Ana
Moro Álvarez, María Jesús
Muñoz Torres, Manuel
Naves Díaz, Manuel
Neyro Bilbao, José Luis
Olmos Martínez, Jose Manuel
Pérez Castrillón, Losé Luis
Peris Bernal, Pilar

Plotkin, Lilian
Portal Núñez, Sergio
Riancho Moral, José Antonio
Riaño Galán, Isolina
Rodríguez García, Minerva
Sosa Henríquez, Manuel
Torrijos Eslava, Antonio
Valdés y Llorca, Carmen
Valero Díaz de la Madrid, Carmen

La Junta Directiva de la SEIOMM y la Dirección de la Revista les agradece su inestimable colaboración.

Tratamiento secuencial: mucho camino recorrido... y mucho camino por recorrer

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000300001>

González Macías J

Catedrático de Medicina

Profesor emérito de la Universidad de Cantabria

Las innovaciones en la conducta terapéutica frente a una determinada enfermedad tienen, en general, la finalidad de mejorar su eficacia. Pero en algunas ocasiones pueden tener otros motivos; por ejemplo, evitar efectos secundarios, abaratar el coste o conseguir que la forma de administración de un fármaco sea más cómoda. La terapia secuencial supone una innovación terapéutica en el campo de la osteoporosis.

La primera forma de terapia secuencial utilizada en la osteoporosis fue probablemente la denominada ADFR (*A = activate remodelling, D = depress resorption, F = free formation, and R = repeat*) o “terapia de coherencia”, inicialmente propuesta por Frost alrededor de 1980¹. El planteamiento teórico en que se basaba esta estrategia era sincronizar las unidades de remodelación, situándolas en fase resortiva, mediante la administración de un fármaco estimulador de los osteoclastos, para a continuación inhibirlos. Después se dejaba un tiempo libre de 2-3 meses, durante el cual se suponía que los osteoclastos, activados por el acoplamiento puesto en marcha con el estímulo inicial de los osteoclastos, desarrollaban el efecto osteoformador. La pauta ADFR fue una innovación terapéutica que pretendía mejorar la eficacia del tratamiento de la osteoporosis, pero que resultó un intento fallido.

La siguiente forma de tratamiento secuencial que se planteó en la osteoporosis lo hizo mucho más tarde, unos 20-25 años después. Y, a diferencia de la pauta ADFR, no se estableció como consecuencia de un razonamiento teórico, sino que surgió como una necesidad cuando se comprobó que la suspensión de la administración de teriparatida se seguía de una pérdida de los efectos conseguidos con ella, a menos que se administrara un fármaco antirresortivo². Se trataba por tanto de una pauta de las que antes calificábamos como destinada a mejorar la eficacia terapéutica.

También puede aplicarse la terapia secuencial en el campo de la osteoporosis para evitar efectos secundarios. De hecho, el conocimiento de que el tratamiento prolongado con antirresortivos potentes (bisfosfonatos, denosumab) puede conducir a complicaciones graves, como la fractura atípica de fémur (FAF) y la osteonecrosis de los maxilares, ha propiciado al menos dos formas de terapia secuencial en el manejo de la enfermedad. Una de ellas, sólo aplicable a mujeres relativamente jóvenes (50-60 años) con una osteoporosis leve-moderada que no entraña riesgo de fractura de cadera, consiste en administrar durante los primeros 6-8 años (según la edad de la paciente) un SERM, de forma que los bisfosfonatos o el denosumab puedan introducirse más tarde, y la enferma pueda retrasar su exposición al riesgo de las complicaciones referidas³. La otra afecta a aquellos enfermos que ya se encuentran en tratamiento con estos fármacos, y lo hacen desde al menos cinco años antes. En ellos cabe

plantearse la posibilidad de suspender el fármaco (concretamente en el caso de los bisfosfonatos), ya que se sabe que con ello el riesgo de la FAF disminuye rápidamente. Antes debe valorarse la relación riesgo-beneficio. Si se suspende el bisfosfonato, disminuye el riesgo de FAF, pero aumenta el de fractura osteoporótica. Cuando éste es pequeño, el riesgo puede asumirse. La retirada del fármaco sitúa entonces al paciente en lo que denominamos “vacaciones terapéuticas”⁴. Tras ellas deberá reintroducirse el fármaco, para volver, tal vez, en el futuro a un nuevo periodo de vacaciones (ciclos bisfosfonato-vacaciones-bisfosfonato-vacaciones, etc, con los que el paciente podría mantenerse adecuadamente tratado el resto de su vida). Si el riesgo de fractura osteoporótica es grande, lo que cabe hacer, en vez de suspender el tratamiento, es administrar un fármaco que no comporte el riesgo de las complicaciones referidas: concretamente, la teriparatida (lo que Nelson Watts en algunos *webinars* de la ASBMR ha denominado muy gráficamente “periodo sabático”, estableciendo una analogía con las vacaciones terapéuticas). Tanto la secuencia bisfosfonatos-vacaciones-bisfosfonatos, etc, como la secuencia bisfosfonatos-teriparatida-bisfosfonatos, son dos buenos ejemplos de tratamientos secuenciales orientados a evitar complicaciones. Discutir hasta qué punto el concepto de vacaciones terapéuticas podría aplicarse al denosumab y el de periodo sabático al romosozumab, exige unos comentarios que están más allá del propósito de este editorial.

Hay otra razón que puede motivar un cambio de tratamiento en la osteoporosis: la percepción, al valorar la evolución de un paciente, de que la respuesta es inadecuada y procede realizar un cambio (puede ser discutible que un cambio de fármaco por esta razón encaje en el concepto de “terapia secuencial” –en otros campos de la patología no se consideraría así–; no obstante, a los efectos de lo que hoy estamos comentando, podemos aceptarlo). Se ha dicho⁵ que, en tal caso, la actitud podría consistir en una de estas tres posibilidades: a) cambio del fármaco considerado insuficientemente eficaz por otro del mismo tipo que se estima más potente; b) cambio de un fármaco oral por uno inyectable; c) cambio de un antirresortivo por un osteoformador. Tal vez hoy podríamos añadir, para determinadas ocasiones, una cuarta posibilidad: la combinación de dos fármacos, en general un osteoformador y un antirresortivo (imagínemos, por ejemplo, un fracaso terapéutico del denosumab en una situación en que, por falta de disponibilidad o por estar contraindicado, no puede utilizarse el romosozumab; ya que la administración de teriparatida después del denosumab está desaconsejada, podría pasarse a una asociación de teriparatida con zoledronato o incluso con el propio denosumab). La combinación, por tanto, puede constituir un eslabón más en la cadena terapéutica del tratamiento secuencial.

Las pautas secuenciales posibles para el tratamiento de la osteoporosis son muy numerosas. Afortunadamente, casi todas ellas han sido estudiadas y, en consecuencia, disponemos de bastante información sobre las mismas. Pero precisamente lo elevado de su número y la existencia ocasional de discrepancias en sus resultados, exigen, para facilitar su conocimiento, llevar a cabo una tarea de sistematización y análisis necesariamente laboriosa. Y esta es exactamente la tarea realizada por los Drs. Casado y Neyro en el artículo que publican en este número de la Revista⁶, gracias a la cual nos será más fácil desenvolvemos en un campo tan complejo.

Las secuencias terapéuticas consideradas en dicho artículo constituyen una buena base sobre la que decidir que pautas concretas de tratamiento son convenientes. En algunos casos será suficiente con la información de que ya disponemos. Pero otras veces se necesitarán nuevos estudios que completen los existentes hasta ahora. Esto último ocurrirá, por ejemplo, cuando los datos actuales procedan de estudios cuyas variables de resultado no sean las fracturas, sino otras de carácter subrogado (en general, la densidad mineral ósea [DMO]). O cuando sea preciso incluir aspectos no considerados previamente en la pauta de que se trate, como los económicos o los relacionados con la comodidad de la administración del fármaco. Hay múltiples ejemplos. La administración de denosumab después de un bisfosfonato aumenta más la DMO, pero carecemos de datos respecto al efecto que ello tiene en la reducción de fracturas (esta idea de alcanzar un determinado valor de DMO –más concretamente del índice T– responde a un concepto muy atractivo –el del “treat-to-target”–, que posiblemente llegue a jugar un papel interesante en el futuro, pero que hoy por hoy no está suficientemente maduro). A este respecto, algunos autores^{7,8} han insistido recientemente en la similitud de la eficacia del zoledronato y

el denosumab en la reducción del riesgo de fracturas pese al mayor efecto del segundo sobre la DMO. Los osteoformadores se han mostrado más eficaces que los antirresortivos orales, pero no sabemos qué ocurriría si se les comparara con el denosumab o el zoledronato. Comenzar un tratamiento con un osteoformador para seguir con un antirresortivo puede ser más eficaz que comenzar con el antirresortivo directamente cuando el riesgo de fractura es muy alto, pero no se ha comprobado que ocurra lo mismo cuando el riesgo no es tan elevado. Llama, por cierto, la atención, que autores que defienden que esta pauta se utilice de forma prácticamente generalizada, indican explícitamente en sus publicaciones que esta propuesta se hace sin tener en cuenta aspectos económicos y de comodidad de uso del osteoformador^{9,10}. Se ha planteado también la administración de ciclos de un fármaco osteoformador separados por la de un antirresortivo como una forma particularmente eficaz de tratar la osteoporosis. Se ha sugerido incluso la administración de dos osteoformadores de forma sucesiva, uno a continuación del otro. De nuevo, son ejemplos de planteamientos teóricos sugestivos pendientes de evaluar en la práctica tanto desde el punto de vista de su eficacia como de su viabilidad (coste, aceptación por el enfermo).

En definitiva, el tratamiento secuencial, con sus diversas modalidades, representa un claro avance en el manejo de la osteoporosis. Las posibilidades son múltiples, pero quedan aspectos por dilucidar. La experiencia con la pauta ADFR nos enseña a ser prudentes con la aceptación de innovaciones terapéuticas. Revisiones como la publicada por los Drs. Casado y Neyro son de gran ayuda para que podamos manejarnos en un campo que empieza a hacerse muy complejo, y en el que es necesario que sepamos distinguir lo que ya está comprobado de lo que no pasa de ser meramente especulativo.

Bibliografía

1. Frost HM. Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations. *Clin Orthop*. 1979;143:227-244.
2. Lindsay WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster J-Y, Stepan JJ, Myers L, Mitlak BH, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004;164:2024-2030.
3. Cosman F. Long-term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:420-426.
4. Bauer DC, Abrahamsen B. Bisphosphonate Drug Holidays in Primary Care: When and What to Do Next? *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19:182-188.
5. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2769-74.
6. Casado E, Neyro JL. Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2021;13(4):107-116.
7. Reid IR. No more fracture trials in osteoporosis? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:650-651.
8. Reid IA, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD. Predictors of fracture in older women with osteopenic hip bone mineral density treated with zoledronate. *J Bone Mineral Res*. 2021;36:61-66.
9. Cosman F. Anabolic therapy and optimal treatment sequences for patients with osteoporosis at high risk for fracture. *Endocr Pract*. 2020;26:777-786.
10. Cosman F, Dempster DW. Anabolic agents for postmenopausal osteoporosis: how do you choose? *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19:189-205.

Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000300002>

Casado E^{1,2}, Neyro JL^{3,4}

1 Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Parc Taulí (UAB). Sabadell (España)

2 Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT) (España)

3 Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Cruces (España)

4 Universidad del País Vasco. Baracaldo (España)

Fecha de recepción: 19/01/2021 - Fecha de aceptación: 21/09/2021

Resumen

El tratamiento para la osteoporosis suele ser largo en el tiempo, por lo que es necesario en muchas ocasiones recurrir a una estrategia secuencial de tratamiento. El clínico debe saber no solo seleccionar la mejor terapia disponible en cada situación clínica, sino también cómo discontinuar o cambiar de tratamiento en un momento determinado de la evolución de la enfermedad.

En este documento presentamos de forma resumida una revisión de los mecanismos de acción y las consecuencias de la discontinuación de cada uno de los fármacos para la osteoporosis, así como qué ocurre en las diferentes secuencias de tratamiento.

La discontinuación de denosumab tiene consecuencias claramente negativas para el hueso, y solo los bisfosfonatos, por tener un efecto antirresortivo residual, podrían discontinuarse durante un tiempo limitado (vacaciones terapéuticas). El cambio de un antirresortivo por otro antirresortivo con diferente mecanismo de acción es una opción que puede ser favorable en el manejo de algunos pacientes con osteoporosis. Cambiar un antirresortivo por un osteoformador puede asociarse a una pérdida inicial de densidad mineral ósea que no parece tener consecuencias negativas en la eficacia anti-fractura. Empezar con un tratamiento osteoformador (teriparatida o romosozumab) y cambiar posteriormente a un antirresortivo constituye la mejor secuencia de tratamiento, por lo que podría ser la opción preferente en pacientes con muy alto riesgo de fractura.

Palabras clave: terapia secuencial, osteoporosis, tratamiento, antirresortivo, osteoformador.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad sistémica crónica caracterizada por un deterioro de la densidad y/o calidad ósea, que predispone a un mayor riesgo de fractura¹.

Todos los tratamientos para la osteoporosis han demostrado mayor o menor eficacia en la reducción del riesgo de fractura, sobre todo en mujeres postmenopáusicas². Este efecto beneficioso se produce a partir de la modificación del proceso de remodelado óseo con el consecuente aumento de la densidad mineral ósea (DMO) y/o una modificación de la microarquitectura del hueso, aunque para ello se requiere un tratamiento prolongado durante años en la mayoría de los casos.

Aunque el tratamiento con antirresortivos, terapia hormonal de la menopausia [THM], moduladores selectivos de los receptores estrogénicos [SERM], bisfosfonatos [BP] y denosumab [DMAB]) puede mantenerse durante al menos 5-10 años, siempre debe tenerse en cuenta el ba-

lance entre riesgo y beneficio, pues en tratamientos prolongados con los fármacos de mayor potencia antirresortiva (BP y DMAB) se ha descrito un aumento del riesgo de algunas complicaciones muy infrecuentes como la osteonecrosis del maxilar o la fractura atípica de fémur^{3,4}.

En el caso de los fármacos osteoformadores (teriparatida [TPTD] y abaloparatida [ABL]) o fármacos con efecto dual (romosozumab [ROMO]) la duración del tratamiento está limitada a un menor periodo de tiempo. TPTD y ABL (esta última no autorizada para su comercialización en Europa) no se recomiendan administrar durante más de 2 años^{5,6}, y ROMO no debe administrarse más allá de 12 meses⁷.

En los últimos años ha ido adquiriendo importancia el término tratamiento secuencial en el manejo de los pacientes con osteoporosis, es decir el uso secuencial de diferentes tratamientos para conseguir el máximo de eficacia con el menor riesgo de complicaciones⁸.



Correspondencia: Enrique Casado Burgos (ecasado@tauli.cat)

VENTAJAS DE UN TRATAMIENTO SECUENCIAL

En el manejo de los pacientes con osteoporosis es necesario en muchas ocasiones recurrir a una estrategia secuencial de tratamiento a lo largo de los años. Después de utilizar un tratamiento durante un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso recurrir a su discontinuación o su sustitución por otro diferente, a modo de una secuencia.

Son varios los motivos que justifican una terapia secuencial en el paciente con osteoporosis:

1. La osteoporosis es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento prolongado en el tiempo, probablemente durante muchos años.

2. Algunos tratamientos para la osteoporosis tienen una duración máxima recomendada (por ejemplo, 2 años en el caso de TPTD y ABL o 1 año en el caso de ROMO).

3. Algunos tratamientos se asocian a algunas complicaciones infrecuentes, sobre todo si se utilizan durante más de un determinado tiempo (por ejemplo, las fracturas atípicas de fémur son más frecuentes en pacientes tratados con BP durante más de 5 años).

4. Con algunos de los tratamientos para la osteoporosis se produce una pérdida en la ganancia de DMO si tras su discontinuación no se administra otro diferente.

5. En algunos casos se consigue mayor eficacia cuando se utiliza una secuencia de 2 o más fármacos que si se utiliza un solo fármaco en el mismo período de tiempo.

6. Los pacientes tienden a cansarse y pierden adherencia a los tratamientos, cuando estos se administran de forma muy crónica durante años, sin cambios en las pautas de administración⁹.

7. En ocasiones se produce una respuesta inadecuada al tratamiento, ya sea por una pérdida de DMO o por el desarrollo de nuevas fracturas a pesar de seguir el tratamiento de forma correcta; o simplemente una respuesta insuficiente para alcanzar un objetivo terapéutico (estrategia "treat-to-target").

En todas estas situaciones deberíamos plantear un cambio en el tratamiento para la osteoporosis. Aunque en algunos casos podría ser mejor una interrupción temporal, en la mayoría de las situaciones sería más adecuado sustituir el tratamiento por otro diferente.

Por todo ello es muy importante que el clínico conozca las ventajas y desventajas de las diferentes secuencias de los tratamientos en el paciente con osteoporosis.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS

Para el buen manejo del paciente con osteoporosis es necesario saber seleccionar la mejor terapia disponible en cada situación clínica, así como discontinuar o cambiar cuando el balance riesgo-beneficio así lo recomiende, por lo que es indispensable conocer muy bien el mecanismo de acción, eficacia y seguridad de cada uno de los fármacos.

Terapia hormonal de la menopausia (THM)

El tratamiento con estrógenos, solos o en combinación con progestágenos (dependiendo de que la paciente conserve su útero o no), actúa a través de la activación de los receptores nucleares estrogénicos (ER α and ER β) distribuidos en diferentes tejidos del organismo. En el hueso predominan los receptores ER α , cuya estimulación por un lado inhibe la osteoclastogénesis a partir de la inhibición del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) y la estimulación de la osteoprotegerina (OPG)¹⁰, y por otro lado también se han descrito efectos sobre la osteoformación, a través de la estimulación

de factores como IGF-1 o la inhibición de esclerostina¹¹. En el remodelado óseo la THM tiene un efecto antirresortivo, con el consiguiente aumento de DMO y disminución del riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera, especialmente cuando se administran en los 5-10 primeros años después de ocurrida la menopausia¹².

Sin embargo, ante el muy debatido riesgo de cáncer de mama y las complicaciones cardiovasculares en tratamientos prolongados con estrógenos solo confirmadas en tratamientos iniciados más allá de los 60 años, en la actualidad se asume que la THM se reserve para mujeres con insuficiencia ovárica prematura y para las menores de 60 años con síntomas climatéricos manifiestos, en las que los beneficios superan claramente a los riesgos¹³.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

Los SERM son un grupo de fármacos con actividad agonista en receptores estrogénicos del hueso, inhibiendo la resorción, y antagonista en receptores estrogénicos de la mama y el endometrio, por lo que pueden aportar el efecto beneficioso de los estrógenos en pacientes con osteoporosis, minimizando los efectos adversos sobre otros órganos¹⁴. Raloxifeno (RLX) y bazedoxifeno son los SERM con indicación en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, pues aumentan la DMO y reducen el riesgo de fractura vertebral. La eficacia no demostrada en la reducción del riesgo de fractura no vertebral o de cadera y el riesgo aumentado de tromboembolismo venoso restringen su uso a mujeres postmenopáusicas menores de 70 años con riesgo de fractura vertebral y bajo riesgo de fractura de cadera y de trombosis venosa¹⁵.

Bisfosfonatos (BP)

Los BP son compuestos derivados del pirofosfato inorgánico con una gran afinidad por la hidroxiapatita del hueso, que al ser captados por endocitosis por el osteoclasto inhiben la farnesil pirofosfato sintetasa y conducen a la apoptosis celular, con el consiguiente efecto inhibitorio de la resorción ósea¹⁶.

Alendronato (ALN) y risedronato (RIS), por vía oral, y ácido zoledrónico (ZOL) por vía intravenosa, son los BP más ampliamente utilizados y recomendados por las guías clínicas, dada la eficacia demostrada tanto en el aumento de la DMO como en la reducción del riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera^{15,17}. Ibandronato (IBN) es otro BP oral, que, aunque ofrece la ventaja de su administración mensual, solo ha demostrado reducción del riesgo de fractura vertebral¹⁷.

Se han descrito algunas complicaciones infrecuentes asociadas al tratamiento prolongado con BP, como la osteonecrosis del maxilar y la fractura atípica de fémur, con incidencias del 0,1-1/10.000 y 1-2/10.000 pacientes-año, respectivamente¹⁵.

Denosumab (DMAB)

DMAB es un anticuerpo monoclonal completamente humano, de administración subcutánea, con una potente actividad antirresortiva, a través del bloqueo del RANKL¹⁸. DMAB ha demostrado aumentar de forma continuada la DMO, por lo menos durante 10 años, y reducir el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera¹⁹. DMAB ha demostrado superioridad a los BP en términos de aumentos de la DMO, y su tratamiento prolongado también se ha asociado a osteonecrosis del maxilar y fractura atípica de fémur, aunque también con una muy baja incidencia²⁰.

Teriparatida (TPTD) y abaloparatida (ABL)

TPTD y ABL son análogos sintéticos de la parathormona (PTH 1-34 y PTHrP 1-34 respectivamente) con actividad osteoformadora y aprobados para el tratamiento de la osteoporosis con alto riesgo de fractura (la EMA solo ha aprobado TPTD). Ambos fármacos se unen al receptor de la PTH (aunque con afinidad a diferentes estados conformacionales) e inhiben la esclerostina, por lo que estimulan la osteoblastogénesis, y disminuyen la apoptosis de los osteoblastos. Más tardíamente, y en menor grado, aumentan la secreción de RANKL y por lo tanto la resorción ósea²¹.

TPTD y ABL actúan principalmente activando la formación ósea en las unidades de remodelado óseo tras la fase de resorción ósea (acoplamiento) y en menor proporción activando osteoblastos quiescentes en superficies de modelado²¹.

Ambos tratamientos producen un aumento de la masa ósea y mejoran la microarquitectura del esqueleto, especialmente en el hueso trabecular, aumentando la resistencia ósea y disminuyendo el riesgo de fractura.

Ambos fármacos están indicados en el tratamiento de los pacientes con osteoporosis con alto riesgo de fractura y han demostrado superioridad frente a BP²², pero no deben administrarse más allá de 2 años según ficha técnica.

Romozumab (ROMO)

ROMO es un anticuerpo humanizado de administración subcutánea con efecto dual sobre el remodelado óseo, pues inhibe la esclerostina y secundariamente RANKL, produciendo un rápido, pero transitorio, aumento de la formación ósea (osteoformador) asociada a una disminución más sostenida en el tiempo de la resorción. Como consecuencia, con este tratamiento se produce un aumento marcado de la DMO (mayor que con TPTD) y disminución del riesgo de fractura^{23,24}.

A diferencia de lo que ocurre con TPTD o ABL, el aumento de la formación ósea que se produce con ROMO se debe principalmente a un aumento notable del modelado óseo (formación ósea tras la activación de las células de revestimiento en áreas quiescentes, sin proceso de resorción previa).

Los efectos beneficiosos de ROMO son tanto en el hueso trabecular como en el hueso cortical.

Sin embargo, en su desarrollo han aparecido dudas en relación a la seguridad cardiovascular, aún no resueltas. En el estudio ARCH, comparativo con ALN, se observó una mayor incidencia de eventos cardiovasculares graves en las mujeres tratadas con ROMO²⁵.

ROMO ha sido aprobado por la EMA, aunque a día de la redacción de este artículo no está todavía comercializado en España.

Según ficha técnica solo puede administrarse durante 12 meses y está contraindicado en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular⁷. Además, debe valorarse el riesgo cardiovascular de los pacientes, basado en factores de riesgo, antes y durante su administración.

DISCONTINUACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS PARA LA OSTEOPOROSIS

Discontinuación de la THM

La discontinuación del tratamiento con estrógenos supone en algunas pacientes un aumento del remodelado, con un rápido descenso de DMO y progresiva pérdida de la eficacia antifracturaria, que puede prevenirse con la administración de BP²⁶.

Discontinuación del tratamiento con SERM

La discontinuación del tratamiento con RLX se acompaña de una pérdida de DMO tanto de columna lumbar como de fémur, aunque menor a la que se produce con la interrupción de estrógenos y proporcional a la pérdida fisiológica que se produce con la edad²⁷.

Discontinuación del tratamiento con BP

Los BP son los únicos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis con efecto residual en el esqueleto tras su discontinuación, cuya duración dependerá de la afinidad por la hidroxiapatita de cada BP, oscilando entre 1-2 años para RIS e IBN y 2-3 años para ALN y ZOL²⁸.

Tras la discontinuación del tratamiento con BP no se produce un aumento inmediato del remodelado, sino que este aumento aparecerá de forma progresiva en el tiempo, lo que supone una estabilidad o ligera pérdida de la DMO, mientras dura este efecto residual^{28,29}.

Esta propiedad de los BP justifica la posibilidad de plantear en los pacientes con bajo riesgo de fractura una suspensión temporal del tratamiento o vacaciones terapéuticas²⁸.

Discontinuación del tratamiento con DMAB

DMAB tiene un efecto de inhibición de RANKL que es reversible, por lo que la discontinuación del tratamiento produce un rápido y marcado aumento del remodelado óseo, con elevación de los marcadores de formación y resorción, ya a partir de los 9 meses desde la última dosis, alcanzado niveles incluso superiores a los previos al tratamiento, y que no se normalizan hasta pasados 24 meses³⁰. Este efecto "rebote" sobre el remodelado se acompaña de una rápida pérdida de DMO, que puede alcanzar los valores previos al inicio del tratamiento (figura 1)³⁰, y, en algunos pacientes, de un mayor riesgo de fracturas vertebrales, particularmente múltiples³¹. La incidencia de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas que discontinúan DMAB se ha estimado entre el 8,5-10,5% en los 12-18 meses posteriores a la discontinuación^{32,33}, aunque algunas de estas fracturas podrían deberse no solo al efecto "rebote", sino al retorno a la situación de alto riesgo por fracturas vertebrales previas que tenían los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DMAB.

Una revisión sistemática de la literatura realizada por un grupo de trabajo de la European Calcified Tissue Society (ECTS) demostró que los factores de riesgo para la presentación de fracturas vertebrales múltiples en pacientes que discontinúan DMAB son la edad joven, presentar fracturas vertebrales prevalentes, una duración del tratamiento superior a 2,5 años, una mayor ganancia de DMO en cadera durante el tratamiento y un mayor descenso de la DMO en cadera después de la suspensión³⁴. Algunas series de casos indican que el tratamiento previo con BP podría mitigar el efecto "rebote" del remodelado (menor aumento de marcadores) que se produce tras la discontinuación con DMAB, aunque no está claro si esta atenuación previene la pérdida de DMO y las fracturas³⁴.

La administración de otro tratamiento antirresortivo potente como los BP en pacientes que discontinúan DMAB parece tener una eficacia parcial sobre el efecto "rebote" que se produce. Los expertos recomiendan que en pacientes que han recibido DMAB durante menos de 2,5 años y con bajo riesgo de fractura pueden recibir tratamiento con un BP oral durante un mínimo de 1-2 años (dependiendo de los marcadores óseos y la DMO). Sin embargo, los pacientes que han recibido DMAB durante

más tiempo, los que aún presenten un alto riesgo de fractura o los que no toleren BP orales deberían recibir una dosis de ZOL a los 6 meses de la última dosis de DMAB, que podría repetirse a los 3-6 meses, en función de los niveles de los marcadores óseos³⁴.

Los expertos concluyen que debe valorarse muy bien la indicación de DMAB, especialmente en pacientes jóvenes, y que en aquellos que discontinúan el tratamiento debe administrarse un BP a los 6 meses de la última inyección de DMAB, mientras no se tengan más datos de nuevos ensayos clínicos.

En base a los datos de la revisión sistemática de Tsourdi y colaboradores³⁴ presentamos un algoritmo práctico de decisión en pacientes que reciben tratamiento con DMAB (figura 2).

En caso de que sea necesario un procedimiento dental invasivo durante el tratamiento con DMAB los expertos recomiendan que se realice después del 5º mes desde la última dosis, y administrar la siguiente dosis tan pronto como se haya curado la herida quirúrgica³⁴.

Discontinuación del tratamiento con TPTD y ABL

La discontinuación de TPTD (y probablemente de ABL) se acompaña de una pérdida de DMO en columna y fémur en los 12 meses posteriores, siendo más marcada en mujeres postmenopáusicas (7,1%) que en varones (4,1%)³⁵. La administración de un antirresortivo tras la discontinuación de TPTD, mantiene o incluso aumenta la DMO^{36,37}.

Discontinuación del tratamiento con ROMO

El efecto de ROMO sobre el remodelado óseo es reversible, y su discontinuación se acompaña de una normalización de la formación y un efecto “rebote” de la resorción, lo que se traduce en una rápida pérdida de la DMO tanto en columna lumbar como en cadera (figura 3)³⁸. La administración previa de ALN parece mitigar este efecto “rebote” y atenuar la pérdida de DMO.

ANTIRRESORTIVO SEGUIDO DE OTRO ANTIRRESORTIVO

La administración de DMAB después de haber recibido ALN consigue mayor supresión del remodelado y mayor

Figura 1. Cambios en la densidad mineral ósea de columna lumbar (A), cadera total (B) y 1/3 radio (C) durante los 24 meses de tratamiento con denosumab y durante los 24 meses siguientes a la discontinuación. (Modificada de Bone HG, et al.)³⁰

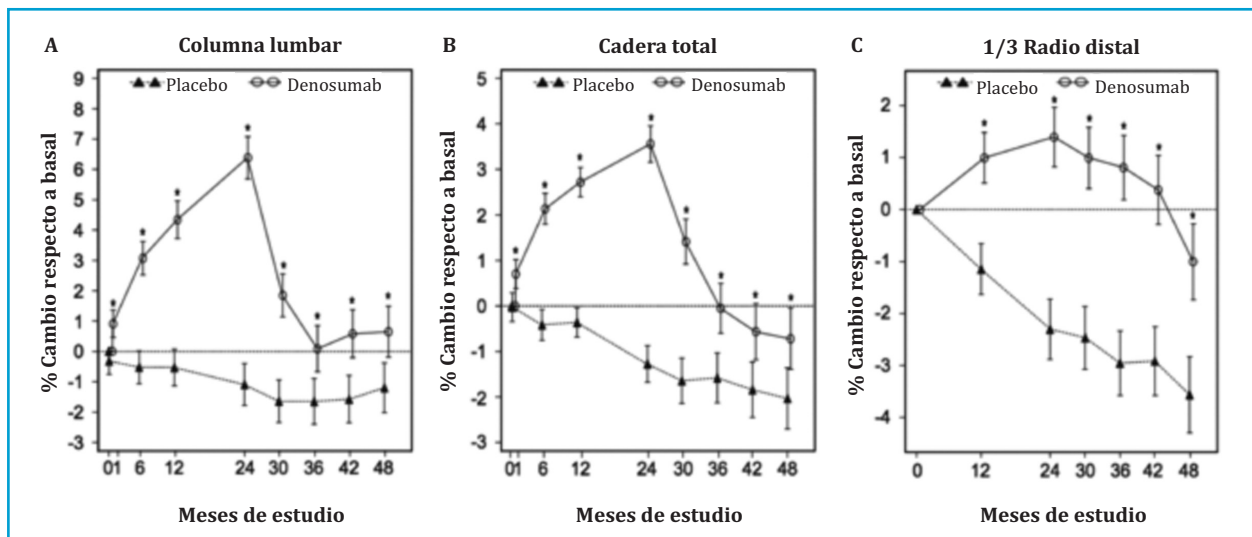
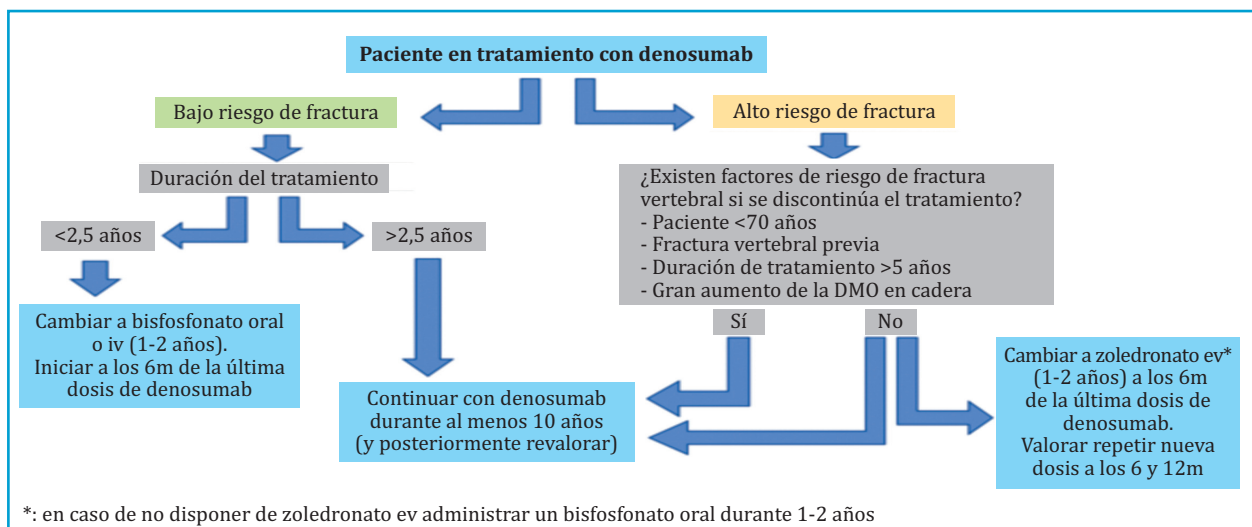
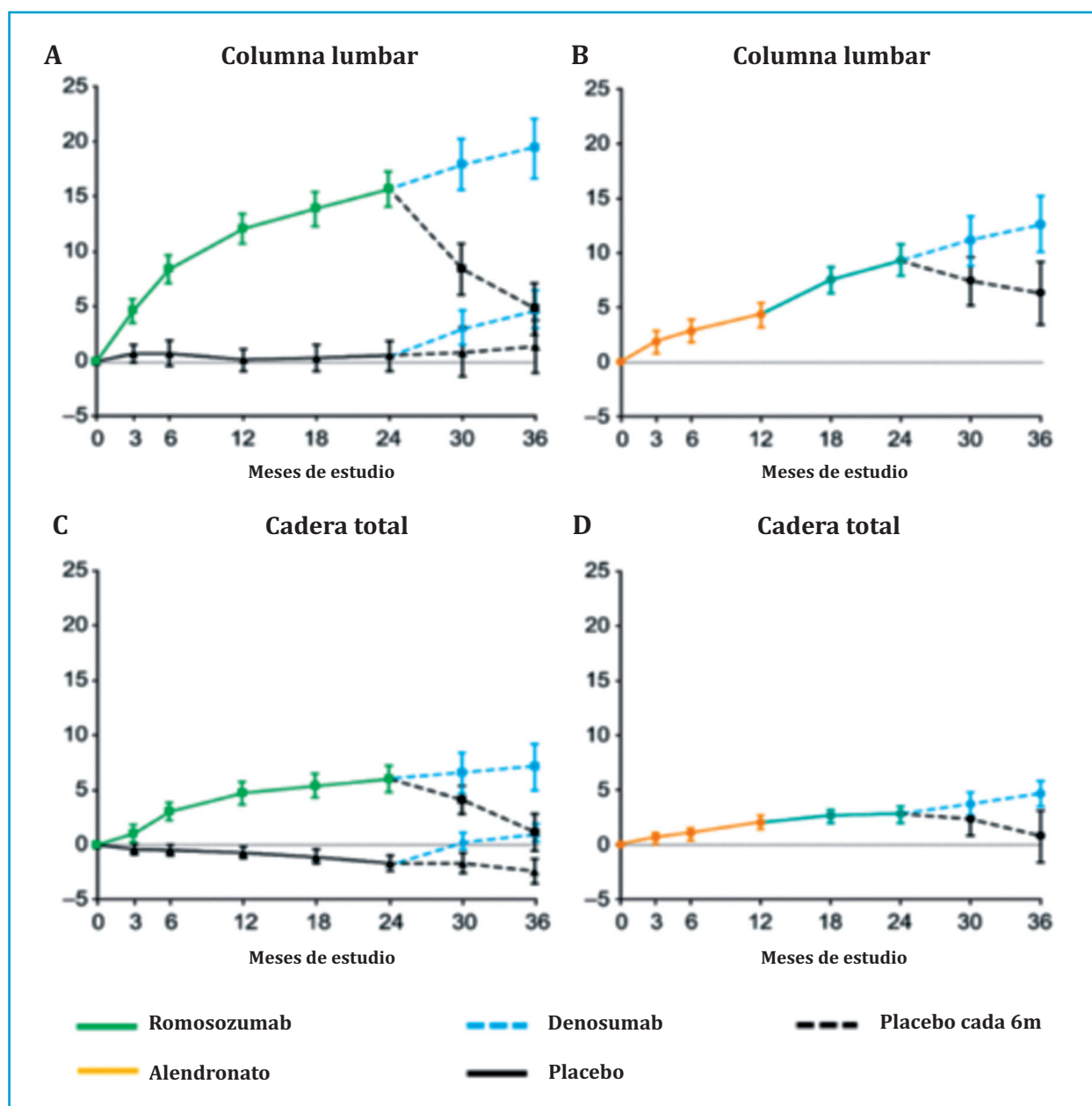


Figura 2. Algoritmo de decisión en pacientes que están recibiendo tratamiento con denosumab para la osteoporosis. (Adaptada de Tsourdi E, et al.)³⁴



*: en caso de no disponer de zoledronato ev administrar un bisfosfonato oral durante 1-2 años

Figura 3. Cambios en la densidad mineral ósea en columna lumbar (A) y cadera total (C) durante el tratamiento con romosozumab y tras la discontinuación. La pérdida de DMO es menor en pacientes que previamente habían recibido alendronato (B y D). (Modificada de McClung MR, et al.)³⁸



ganancia de DMO que el mismo tiempo de tratamiento solo con ALN³⁹. La secuencia ALN-DMAB también parece más eficaz que la secuencia ALN-ZOL, al menos en términos de ganancia de DMO⁴⁰.

Por lo tanto, en pacientes tratados con BP orales que presenten un fracaso terapéutico o no alcancen el objetivo del tratamiento, una opción razonable podría ser la transición a DMAB o ZOL, siempre y cuando se tenga clara su indicación y se haya descartado la administración de un osteoformador.

Por otro lado, y como se ha comentado anteriormente, con el objetivo de minimizar el efecto “rebote” que se produce sobre el remodelado óseo tras la discontinuación de DMAB parece recomendable la administración de un BP (oral o intravenoso) a los 6 meses de la última inyección de DMAB (figura 2).

ANTIRRESORTIVO SEGUIDO DE OSTEOFORMADOR

El tratamiento previo con BP, sobre todo con los de mayor afinidad por la hidroxiapatita (ALN y ZOL) parece atenuar la ganancia de DMO que se produce con TPTD⁴¹, observándose un descenso en los 6 primeros meses de tratamiento⁴², aunque la eficacia antifractura parece mantenerse como quedó demostrado en un análisis posthoc del estudio VERO⁴³.

Sin embargo, la transición de RLX a TPTD no parece atenuar el efecto osteoformador ni la ganancia de DMO de esta última⁴².

En el estudio DATA-Switch las mujeres que recibieron DMAB durante 2 años y pasaron a TPTD presentaron un aumento del remodelado óseo, con un marcado descenso de la DMO en cadera en el primer año, pero que se recuperó en el segundo año, volviendo a los valores

de DMO del inicio de TPTD (figura 4)⁴⁴. Aunque no existe evidencia de si esta pérdida transitoria de DMO se acompaña de un aumento del riesgo de fractura, algunos expertos sugieren no discontinuar el tratamiento con DMAB si se quiere indicar TPTD (o ABL), es decir, realizar una terapia combinada⁴⁵.

En el estudio STRUCTURE se observó que, al igual que ocurre en la transición a TPTD, los pacientes que recibieron ALN y cambiaron a ROMO presentaron un menor aumento de DMO que los pacientes que recibían ROMO sin tratamiento antirresortivo previo⁴⁶.

Aunque el tratamiento anabólico con TPTD o ROMO parece más eficaz en pacientes no tratados previamente con antirresortivos, los pacientes que a pesar de recibir tratamiento antirresortivo presentan un alto riesgo de fractura, probablemente obtengan un mayor beneficio con el cambio a tratamiento osteoformador, excepto en el caso de DMAB, que parece mejor mantener una terapia combinada con TPTD⁴⁶.

La secuencia DMAB-ROMO podría ser más favorable, pues se ha reportado que un segundo ciclo de 12 meses de ROMO en pacientes que habían recibido 12 meses de DMAB después de un primer ciclo de 2 años de ROMO sí que consigue aumentar la DMO de columna lumbar (2,3%) y mantener la DMO de cadera (figura 5)⁴⁷. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos resultados se han extraído de una cohorte de tan solo 14 pacientes, y en los que DMAB solo había sido administrado durante un año.

OSTEOFORMADOR SEGUIDO DE ANTIRRESORTIVO

El tratamiento secuencial TPTD-RLX ha mostrado ser beneficioso. RLX consigue mantener o incluso incrementar la ganancia de DMO conseguida con el tratamiento previo con TPTD⁴⁸.

Igualmente beneficiosa resulta la secuencia TPTD-BP. La ganancia de DMO conseguida con TPTD puede incrementarse si tras su discontinuación se administra un BP, manteniéndose también la eficacia antifractura⁴⁹.

Pero la secuencia TPTD-DMAB es probablemente la que proporciona mayor ganancia de DMO (18% en columna lumbar y 8% en cuello femoral después de 2 años de tratamiento con TPTD seguidos de otros 2 años de tratamiento con DMAB)⁴⁴.

En función de las características clínicas del paciente y del riesgo de fractura podríamos seleccionar un antirresortivo u otro tras finalizar los dos años de tratamiento con TPTD (figura 6).

Recientemente se ha publicado un estudio con 68 mujeres postmenopáusicas que comparaba la eficacia de 3 ciclos repetidos de 6 meses de TPTD seguidos de 6 meses de DMAB (total 36 meses), frente a un tratamiento estándar de 18 meses de TPTD seguidos de 18 meses de DMAB. Después de 3 años de tratamiento, las pacientes que recibieron la terapia secuencial estándar consiguieron mayores ganancias de DMO en columna lumbar (16% frente a 12%; $p=0,04$), sin observarse cambios en la DMO de cadera y radio. La terapia cíclica consiguió mejores resultados en DMO de cadera y radio a los 18 meses, por lo que según los autores el tratamiento cíclico repetido de TPTD y DMAB podría ser potencialmente útil en pacientes con riesgo inminente de fractura, especialmente en pacientes con mayor riesgo de fractura no vertebral⁵⁰.

También es eficaz la secuencia ABL-BP. En la extensión del estudio ACTIVE la administración de ALN después de ABL demostró aumentar la ganancia de DMO conseguida con ABL y mantener la eficacia antifractura⁵¹.

También se tienen datos de la secuencia ROMO-antirresortivo. En el estudio ARCH se observó como la ganancia de DMO conseguida con ROMO se mantenía tras cambiar a ALN. Respecto a la eficacia antifractura, se mantenía la reducción del riesgo de fractura vertebral y se incrementaba la reducción del riesgo de fractura no vertebral⁵².

En el estudio FRAME la secuencia 1 año de ROMO seguido de 1 año de DMAB resultó igualmente beneficiosa en términos de ganancia de DMO y reducción del riesgo de fractura vertebral. Aunque con este tratamiento secuencial se observó también una menor incidencia de fracturas clínicas y fracturas no vertebrales que con un solo año de DMAB, cabe decir que las diferencias no fueron significativas²⁴.

VACACIONES TERAPÉUTICAS

Con el objetivo de minimizar el riesgo de complicaciones a largo plazo o de mejorar la adherencia al tratamiento de los pacientes, en el manejo de la osteoporosis puede contemplarse una interrupción temporal del tratamiento antirresortivo, pero únicamente con los BP, tanto orales como intravenosos, dado su efecto remanente sobre el esqueleto^{29,52,53}.

El Grupo de Trabajo sobre el manejo de los pacientes con osteoporosis en tratamiento prolongado con BP de la Sociedad Americana de Investigación en Metabolismo Óseo (ASBMR) recomienda plantear vacaciones terapéuticas después de al menos 5 años de tratamiento con BP orales o de 3 años de ZOL, pero únicamente en pacientes menores de 70 años, sin fracturas antes ni durante el tratamiento y que no tengan una DMO en cadera en el rango de osteoporosis ni presenten factores de riesgo de fractura o un alto riesgo según FRAX²⁸.

La duración de las vacaciones terapéuticas va a depender del BP utilizado, siendo mayor en el caso de BP con mayor afinidad por la hidroxiapatita como ALN (2 años) o ZOL (3 años), y menor (1-2 años) en el caso de BP con menor afinidad esquelética como RIS o IBN²⁸.

Conviene recordar que no puede contemplarse una interrupción temporal con ningún otro antirresortivo, y que hacerlo con DMAB podría suponer exponer al paciente a una situación de alto riesgo de fractura, sobretudo vertebral, máxime entre los pacientes con fractura vertebral previa, como ya se ha comentado anteriormente. En estos casos precisamente, es cuando cabría preguntarse las razones para una suspensión o interrupción del tratamiento.

TERAPIA COMBINADA

La combinación de dos antirresortivos no ha demostrado ser más eficaz que el tratamiento con un único antirresortivo⁵⁴.

Tampoco aporta mayor eficacia la combinación de osteoformador con BP. El tratamiento combinado de TPTD y ALN parece ser incluso menos eficaz que TPTD en monoterapia⁵⁵. En todo caso podría ser algo más beneficioso añadir TPTD al tratamiento ya iniciado con BP o añadir BP al tratamiento ya iniciado con TPTD⁵⁶, aunque son necesarios más estudios para confirmar este supuesto.

La terapia combinada TPTD y ZOL ha demostrado conseguir un incremento más rápido de DMO tanto en columna lumbar como en cadera, aunque sin mayor ganancia de DMO a los 12 meses que TPTD en monoterapia⁵⁷.

Figura 4. Estudio DATA-Switch. La secuencia denosumab-teriparatida produce un marcado descenso de la densidad mineral ósea en cadera en el primer año de la transición, que se recupera en el segundo año (rojo). La secuencia teriparatida-denosumab consigue una marcada ganancia de DMO en cadera (azul), similar a la terapia combinada seguida de denosumab (verde). (Adaptado de Leder BZ, *et al.*)⁴⁴

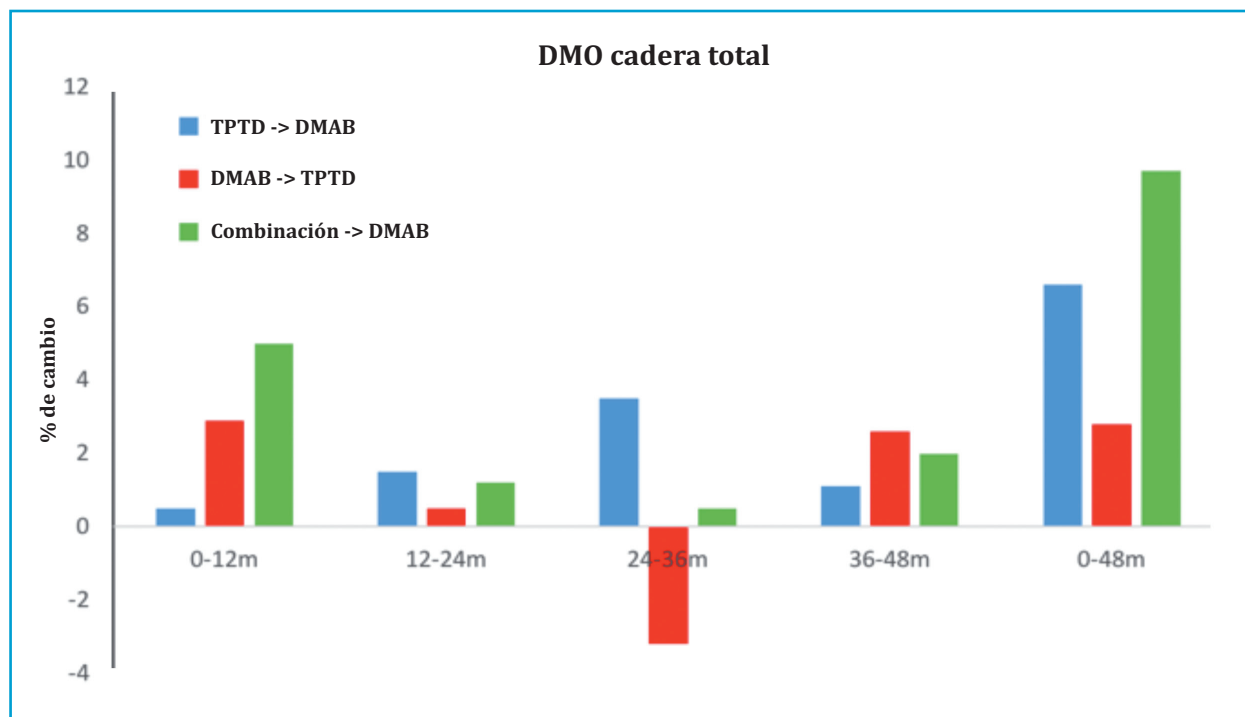


Figura 5. El tratamiento secuencial denosumab-romosozumab después de un ciclo de 2 años de romosozumab consigue aumentar la densidad mineral ósea en columna lumbar y en cadera. (Adaptado de Kendler DL, *et al.*)⁴⁷

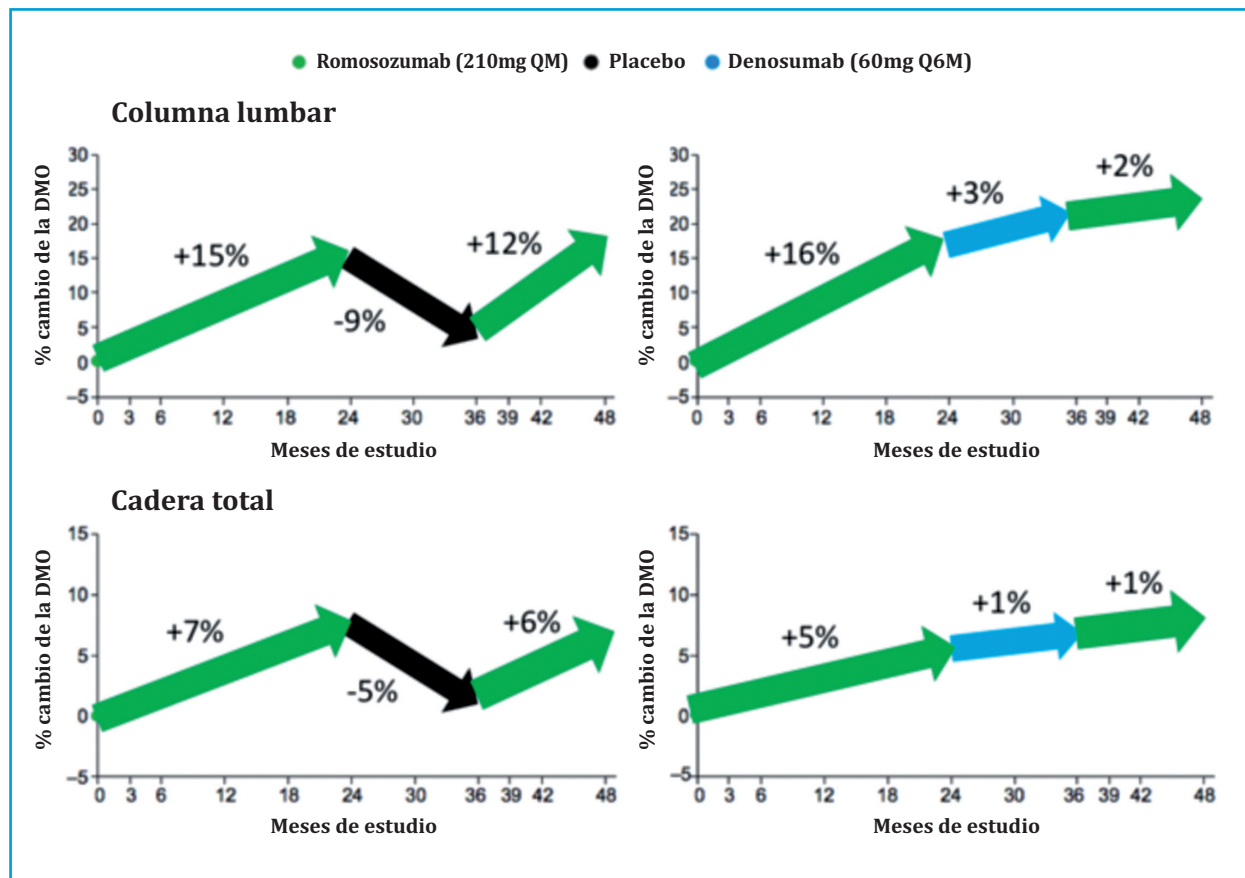
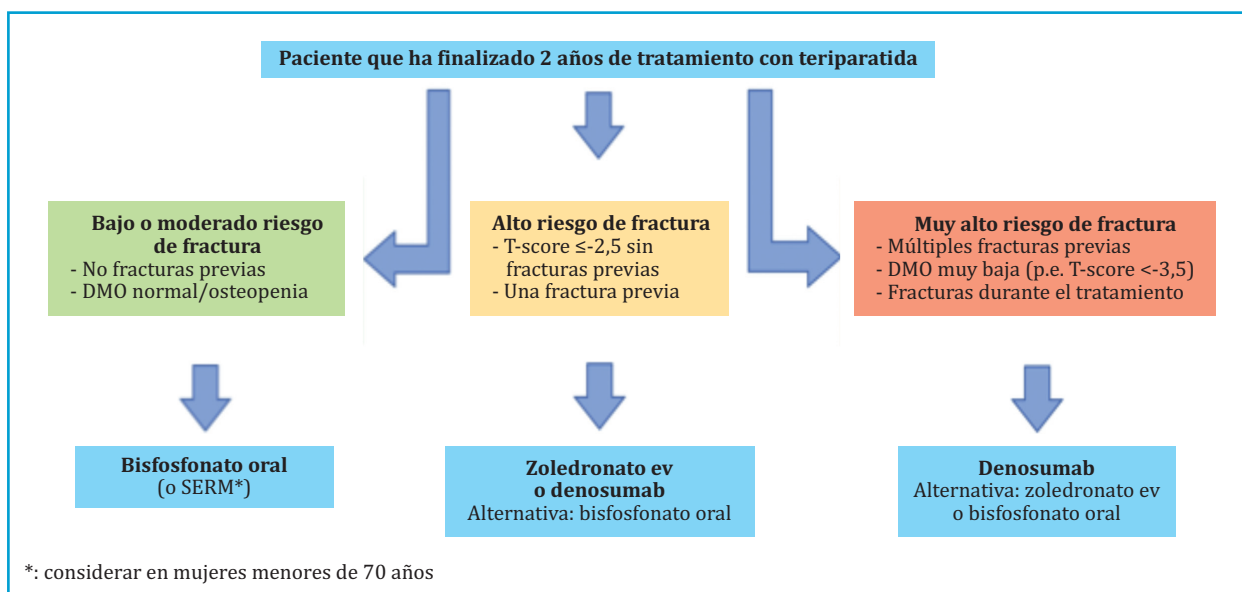


Figura 6. Algoritmo de decisión en pacientes que han finalizado dos años de tratamiento con teriparatida para la osteoporosis



La terapia combinada más prometedora es la administración simultánea de TPTD y DMAB. En el estudio DATA-Switch se observó como las pacientes tratadas con la combinación presentaban mayores aumentos de DMO en columna y cadera que las pacientes tratadas con cada fármaco en monoterapia (figura 4)⁴⁴.

Según las últimas recomendaciones de osteoporosis de la Sociedad Española de Reumatología esta combinación podría estar justificada en casos muy seleccionados de osteoporosis grave¹².

CONCLUSIONES

- La osteoporosis es una enfermedad crónica que normalmente requiere tratamiento durante muchos años.
- Para un óptimo manejo de la enfermedad, el clínico debe conocer muy bien el mecanismo de acción, eficacia y seguridad de cada uno de los fármacos, así como las diferencias que existen según el orden de administración de los mismos.
- A excepción de los BP, que tienen un efecto residual

antifractura, la discontinuación del tratamiento para la osteoporosis no es favorable para el hueso, siendo especialmente negativa en el caso de DMAB.

- Por este motivo solo pueden plantearse vacaciones terapéuticas en pacientes tratados con BP con bajo riesgo de fractura.
- El cambio de un antirresortivo por otro antirresortivo con diferente mecanismo de acción es una opción que puede ser favorable en el manejo de algunos pacientes con osteoporosis.
- Aunque cambiar un antirresortivo por un osteoformador puede asociarse a una menor ganancia inicial de DMO (o incluso pérdida en el caso de DMAB), esto no parece tener consecuencias negativas en la eficacia anti-fractura.
- Empezar con un tratamiento osteoformador (TPTD o ROMO) y continuar posteriormente con un antirresortivo constituye la mejor secuencia de tratamiento, por lo que podría ser la opción preferente en pacientes con muy alto riesgo de fractura.

►► **Conflicto de intereses:** Enrique Casado ha recibido honorarios profesionales por conferencias y consultorías de Eli Lilly, Amgen, UCB, Theramex, Gebro, Italfarmaco, Gedeon-Richter, STADA, Bayer, GP-Pharma y Rubió. José Luis Neyro ha recibido honorarios profesionales por estudios de investigación, formación continuada y consultorías de Abbott, Amgen, Exeltis, Faes, FarmaD, Gedeon-Richter, Italfarmaco, Procaps, Raffo, Rubió, STADA, y UCB.

Bibliografía

1. NIH Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001; 285(6):785-95.
2. Yang L, Kang N, Yang JC, Su QJ, Liu YZ, Guan L, et al. Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(6): 2640-68.
3. Lu L, Lu L, Zhang J, Li J. Potential risks of rare serious adverse effects related to long-term use of bisphosphonates: An overview of systematic reviews. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 45(1):45-51.
4. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017; 13(4): 266-76.
5. Ficha técnica de Forsteo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_es.pdf.
6. Ficha técnica de Tymlos. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208743lbl.pdf.
7. Ficha técnica de Evenity. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evenity-epar-product-information_es.pdf.
8. Guañabens N, Moro-Álvarez MJ, Casado E, Blanch-Rubió J, Gómez-Alonso C, Díaz-Guerra GM, et al. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine*. 2019; 64(3): 441-55.
9. Cadarette SM, Burden AM. Measuring and improving adherence to osteoporosis pharmacotherapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22(4): 397-403.
10. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004; 292(4): 490-5.
11. 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(4): 1991-7.
12. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14): 1701-12.
13. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16(3): 316-37.
14. Nelson ER, Wardell SE, McDonnell DP. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols: implications for the treatment and prevention of osteoporosis. *Bone*. 2013; 53(1): 42-50.
15. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2019; 15(4): 188-210.
16. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011 ; 49(1): 2-19.
17. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X, en nombre de la comisión de redacción de las guías de osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015; 215(9): 515-26.
18. Dempster DW, Laming CL, Kostenuik PJ, Grauer A. Role of RANK ligand and denosumab, a targeted RANK ligand inhibitor, in bone health and osteoporosis: a review of preclinical and clinical data. *Clin Ther*. 2012; 34(3): 521-36.
19. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361(8): 756-65.
20. Ismail A, Hassan BA, Ibrahim AA, Mirbaha S, Baratloo A. Denosumab and atypical femoral fractures: A scoping literatura review. *Trauma Mon*. 2018; 23(1): e42869.
21. Silva BC, Costa AG, Cusano NE, Kousteni S, Bilezikian JP. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34(10): 801-10.
22. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10117): 230-40.
23. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014; 370(5): 412-20.
24. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016; 375(16): 1532-43.
25. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(15): 1417-27.
26. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, Stuckey BG, Magaril CH, Vandormael K, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2003; 14; 163(7): 789-94.
27. Neele SJ, Evertz R, De Valk-De Roo G, Roos JC, Netelenbos JC. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone*. 2002; 30(4): 599-603.
28. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016; 31(1): 16-35.
29. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006; 296(24): 2927-38.
30. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(4): 972-80.
31. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(2): 190-8.
32. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int*. 2017; 28(5): 1723-32.
33. Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. *Osteoporos Int*. 2018; 29(1): 41-7.
34. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 26: dgaa756.
35. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnett-Bowie SM, Finkelstein JS. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(8): 2915-21.
36. Adami S, San Martin J, Muñoz-Torres M, Econs MJ, Xie L, Dalsky GP, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008; 19(1): 87-94.

37. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Efficacy of switching from teriparatide to bisphosphonate or denosumab: A prospective, randomized, open-label trial. *JBMR Plus*. 2018; 2(5): 289-94.
38. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, Resch H, Caminis J, Meisner P, et al. Effects of 24 months of treatment with romosozumab followed by 12 months of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density: A randomized, double-blind, phase 2, parallel group study. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(8): 1397-1406.
39. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(1): 72-81.
40. Miller PD, Pannaciuoli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(8): 3163-70.
41. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(3): 852-60.
42. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(5): 745-51.
43. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbinì CA, Minisola S, et al. Effects of teriparatide compared with risendronate on the risk of fractures in subgroups of postmenopausal women with severe osteoporosis: The VERO trial. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(5): 783-94.
44. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9999): 1147-55.
45. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches. *Bone*. 2020; 139: 115516.
46. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10102): 1585-94.
47. Kendler DL, Bone HG, Massari F, Giesen E, Palacios S, Maddox J, et al. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int*. 2019; 30(12): 2437-48.
48. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons P, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFOR). *J Bone Min Res*. 2009; 24(4): 726-36.
49. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004; 164(18): 2024-30.
50. Cosman F, McMahon D, Dempster D, Nieves JW. Standard versus cyclic teriparatide and denosumab treatment for osteoporosis: A randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2020; 35(2): 219-25.
51. Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, et al. ACTIVEExtend: 24 months of alendronate after 18 months of abaloparatide or placebo for postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(8): 2949-57.
52. Casado Burgos E. Nuevos datos sobre el tratamiento con bisfosfonatos: ¿son aconsejables unas vacaciones terapéuticas? [New data on bisphosphonate therapy: are therapeutic holidays advisable?]. *Reumatol Clin*. 2011; 7 Suppl 2: S28-33.
53. Moro Álvarez MJ, Neyro JL, Castañeda S. Vacaciones terapéuticas en osteoporosis: estrategia en el tratamiento a largo plazo con bifosfonatos [Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates]. *Med Clin (Barc)*. 2016; 146(1): 24-9.
54. Wimalawansa SJ. Prevention and treatment of osteoporosis: efficacy of combination of hormone replacement therapy with other antiresorptive agents. *J Clin Densitom*. 2000; 3(2): 187-201.
55. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4): 1838-45.
56. Leder BZ. Optimizing sequential and combined anabolic and antiresorptive osteoporosis therapy. *JBMR Plus*. 2018; 2(2): 62-8.
57. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(3): 503-11.

La variante *missense* rs2908004 de *WNT16* actúa como eQTL de *FAM3C* en osteoblastos primarios humanos

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000300003>

Martínez-Gil N, Patiño J, Ugartondo N, Grinberg D, Balcells S

Departamento de Genética, Microbiología y Estadística. Facultad de Biología. Universitat de Barcelona, CIBERER, IBUB, IRSJD. Barcelona (España)

Fecha de recepción: 13/05/2021 - Fecha de aceptación: 27/09/2021

Trabajo premiado con una beca de Investigación FEIOMM 2019.

Resumen

Introducción: *WNT16* es un gen importante en la homeostasis ósea, que se encuentra en un *locus* muy complejo que también incluye los genes vecinos: *ING3*, *FAM3C* y *CPED1*. Además del claro papel de *WNT16* sobre la determinación de la densidad mineral ósea (DMO), también se han encontrado pruebas sobre la importancia de estos tres genes vecinos en el metabolismo óseo. Queda por tanto esclarecer si las variantes en *WNT16* asociadas a la DMO realizan su efecto propiamente sobre *WNT16* o si lo hacen modificando la expresión de estos genes vecinos.

Material y métodos: Hemos determinado los niveles de expresión de *CPED1* y *FAM3C* en osteoblastos primarios y hemos comprobado si variantes de *WNT16* se comportan como *loci* de rasgos cuantitativos de expresión (*expression quantitative trait loci*; eQTL) de estos genes.

Resultados: La variante de cambio de aminoácido rs2908004 en *WNT16* actúa como eQTL de *FAM3C* en osteoblastos primarios bajo la hipótesis de modelo dominante.

Discusión: Es posible que el efecto de esta variante sobre la DMO sea debido a la modificación de los niveles de expresión de *FAM3C* además o en vez de un efecto directo de la proteína *WNT16* mutante resultante del cambio de aminoácido.

Palabras clave: *WNT16*, densidad mineral ósea, osteoporosis, transcripción.

INTRODUCCIÓN

WNT16 es un ligando de la vía de Wnt extensamente estudiado por su importancia en la regulación de la homeostasis del hueso. Esto se ha confirmado con el fenotipo de ratones *knock-out* (KO) y ratones KO condicionales en osteoblastos (cKO), que muestran fracturas espontáneas debido a una baja densidad mineral ósea (DMO) cortical, una baja resistencia ósea y una alta porosidad cortical, manteniendo el volumen de hueso trabecular inalterado¹⁻⁴. Por el contrario, la sobreexpresión de *WNT16* en osteoblastos y osteocitos produce un aumento de la DMO y de la resistencia ósea tanto en hueso trabecular como cortical⁵⁻⁷. A pesar de esto, no se conoce el mecanismo preciso por el que *WNT16* actúa y diferentes estudios señalan que el efecto sobre las vías Wnt canónicas y no-canónicas podría ser específico de tejido^{1,8-11}. En el hueso, *WNT16* es expresado principalmente por los osteoblastos y realiza su función tanto estimulando la formación ósea, como inhibiendo su resorción de manera indirecta a través de OPG o de manera directa afectando a la diferenciación de los osteoclastos^{1,12}.

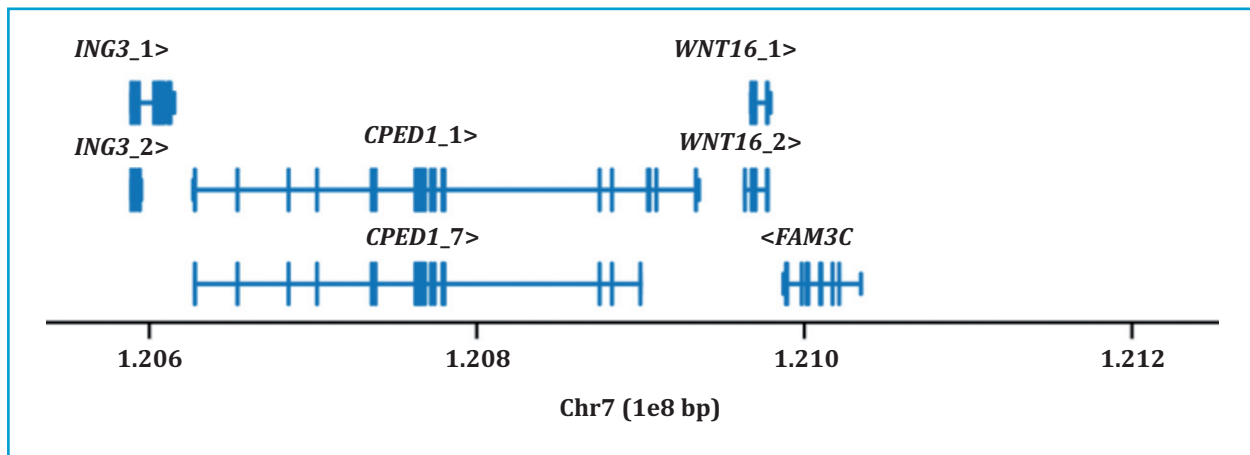
Multitud de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han mostrado asociación entre el *locus* que contiene *WNT16* y varios fenotipos esqueléticos, incluyendo la DMO y el riesgo de fracturas^{2,3,13-26}. *WNT16* se encuentra en un *locus* muy complejo, donde varios genes de la región han mostrado un papel importante sobre el metabolismo óseo. Pertenecen a este *locus* los genes *ING3* y *CPED1* a 5' y *FAM3C* a 3' de *WNT16* (figura 1).

ING3 (*Inhibitor Of Growth Family Member 3*) es responsable de la regulación de la cromatina, ya que forma parte del complejo NuA4 histona acetiltransferasa (HAT) que reconoce la forma trimetilada de la lisina 4 de la histona H3²⁷. Otras funciones no relacionadas con la regulación de la cromatina incluyen la promoción de la apoptosis, la reparación de ADN y la modulación de la movilidad celular²⁷. *ING3* se expresa en multitud de tejidos, especialmente en aquellos con mayor proporción de crecimiento celular, siendo el hueso uno de los que mayor expresión de *ING3* presenta²⁷. El modelo celular *in vitro* de células mesenquimales KO de *ING3*, muestra afectación de la osteoblastogénesis y una estimulación de la diferenciación adipogénica²⁸.



Correspondencia: Núria Martínez-Gil (nuriamartinez91@ub.edu)

Figura 1. Genes en el locus: *ING3_1* (ENST00000315870.5), *ING3_2* (ENST00000339121.5), *CPED1_1* (ENST00000310396.5), *CPED1_7* (ENST00000450913.2), *WNT16_1* (ENST00000222462.2), *WNT16_2* (ENST00000361301.2), y *FAM3C* (ENST00000359943.3), de GRCh37/hg19



Para *CPED1* (*Cadherin Like And PC-Esterase Domain Containing 1*), no se conoce función concreta en humanos o ratones. En estos últimos, se encuentra uniformemente expresado en una variedad de tejidos sólidos, incluido el óseo, aunque no se detecta en la línea celular RAW264.7 ni en leucocitos circulantes²⁹. Además, *Cped1* presenta diferentes isoformas debidas a *splicing* alternativos y tres regiones promotoras activas durante la diferenciación osteogénica, lo que indica una compleja regulación durante la diferenciación²⁹.

FAM3C (*Family of sequence similarity 3c*) es un factor de crecimiento tipo citocina expresado en multitud de tejidos³⁰, que juega un papel muy importante en la transición epitelio-mesénquima (*Epithelial-to-mesenchymal transition; EMT*) y la subsecuente metástasis durante la progresión del cáncer³¹. Su relación con el metabolismo óseo se ha confirmado con el modelo de ratón KO que presenta alteraciones en la estructura cortical y trabecular, con un aumento en la DMO cortical, lo que genera una disminución de la resistencia ósea³⁰. En estudios *in vitro*, se comprobó que las células mesenquimales extraídas de estos ratones KO mostraban una osteoblastogénesis acelerada³¹.

La relación de los genes presentes en el locus '*ING3-CPED1-WNT16-FAM3C*' con el metabolismo óseo y su repetida asociación a la DMO plantea la cuestión de si hay un único gen causal y, en ese caso, cuál es o, si por lo contrario, todos los genes están contribuyendo al fenotipo. Para ello, en el presente trabajo hemos determinado si aquellas variantes de *WNT16* asociadas a la DMO en un trabajo previo de nuestro grupo³² se encuentran modificando la expresión de los genes vecinos *CPED1* y *FAM3C*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cultivo celular

Para los ensayos de *loci* que determinan diferencias cuantitativas de expresión génica (*expression quantitative trait loci; eQTL*) se usaron osteoblastos primarios humanos (hOB). Los hOB se obtuvieron a partir de fragmentos de hueso trabecular descartados de operaciones de reemplazo de rodilla realizadas a mujeres con osteoartritis y que no presentaban ningún otro trastorno que pudiera afectar la calidad ósea. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut MAR (números de registro: 2010/3882/1 and

2013/5266/1) y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, obteniéndose consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El protocolo de cultivo de los osteoblastos primarios se encuentra descrito en Roca-Ayats y cols.³³. Brevemente, las muestras de hueso se cortaron en trozos pequeños y se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS; Gibco, Life Technologies). Estas piezas se cultivaron en placas de 140 mm con DMEM suplementado al 10% de FBS, 1% p/s, 0,4% de fungizona (Gibco, Life Technologies) y 100 µg/ml de ácido ascórbico (Sigma-Aldrich). Cuando las células alcanzaron la confluencia, se dividieron en tres matraces de 75 cm², uno para extracción de ADN, otro para extracción de ARN y el tercero para su congelación y almacenamiento. Se utilizaron células a pase 2 o inferior para todas las extracciones.

Ensayo eQTL

Se extrajo el ADN de los hOB cultivados utilizando el kit Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración del ADN purificado y su calidad se analizó en un espectrofotómetro (Nanodrop). Los genotipos de las variantes rs2908004, rs2707466, rs55710688 y rs142005327 se evaluaron mediante secuenciación Sanger utilizando BigDye® Terminator v3.1 (Applied Biosystems) en las instalaciones de Genómica de los CCIT de la Universitat de Barcelona. Los *primers* (Invitrogen, Thermo Fisher) se diseñaron utilizando el Primer3 Input 0.4.0 (tabla 1). El ARN total de los hOB cultivados se extrajo utilizando el kit High Pure RNA Isolation kit (Roche), de acuerdo con las instrucciones del fabricante y la cuantificación y la calidad del ARN se comprobaron utilizando un espectrofotómetro Nanodrop. El ARN se retrotranscribió a cADN utilizando el kit High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, Thermo Fisher), de acuerdo con las especificaciones del fabricante. La RT-qPCR se realizó utilizando sondas UPL (Roche) en un LightCycler 480 Instrument II (Roche). Se utilizó la expresión del gen *HMBS* como control de normalización y se calculó la cuantificación relativa (*fold change*) utilizando el método de la segunda derivada. El número y la secuencia de la sonda utilizada, así como los *primers* utilizados para la amplificación de los genes *CPED1*, *FAM3C* y *HMBS* se muestran en la tabla 1.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los eQTL, se utilizó la función *WGassociation*³⁴ en RStudio. Esta función lleva a cabo un análisis de asociación entre un SNP dado y una variable dependiente (en este caso los niveles de expresión de *CPED1* y *FAM3C*) en cinco modelos de herencia genética diferentes: codominante [homocigoto para alelo mayoritario frente a heterocigoto frente a homocigoto para alelo minoritario], dominante [homocigoto para alelo mayoritario frente a (heterocigoto + homocigoto para alelo minoritario)], recesivo [homocigoto para alelo minoritario frente a (heterocigoto + homocigoto para alelo mayoritario)], sobredominante [heterocigoto frente a (homocigoto para alelo mayoritario + homocigoto para alelo minoritario)] y log-aditivo [cada alelo modifica el riesgo en una cantidad aditiva].

RESULTADOS

Análisis de *cis*-eQTL

Las variantes rs2908004, rs2707466, rs55710688 y rs142005327 de *WNT16* han sido descritas como *cis*-eQTLs, según la base de datos GTEx en diferentes tejidos humanos (tabla 2). Desafortunadamente, esta base de

datos no dispone de información de ningún tejido óseo. Es por esto, que haciendo uso de una base de datos propia de osteoblastos primarios humanos (n=45), hemos testado si estas variantes actúan como *cis*-eQTL de los genes vecinos de *WNT16*: *CPED1* y *FAM3C*. Únicamente la variante rs2908004 ha mostrado una asociación significativa con los niveles de expresión de *FAM3C* bajo la hipótesis dominante ($p=0.03$, tabla 3, figura 2). Además, las variantes rs2908004 y rs2707466 muestran una tendencia a la significación con los niveles de expresión de *FAM3C* bajo la hipótesis de codominancia ($p=0.05491$) y bajo la hipótesis dominante ($p=0.06954$), respectivamente (tabla 3, figura 2). La presencia del alelo G (rs2908004) y el alelo C (rs2707466) están asociados con un aumento en la expresión de *FAM3C* (tabla 3, figura 2). Por el contrario, no hemos encontrado asociación significativa ni tendencia entre las variantes analizadas de *WNT16* y los niveles de expresión de *CPED1* (tabla 3, figura 2).

DISCUSIÓN

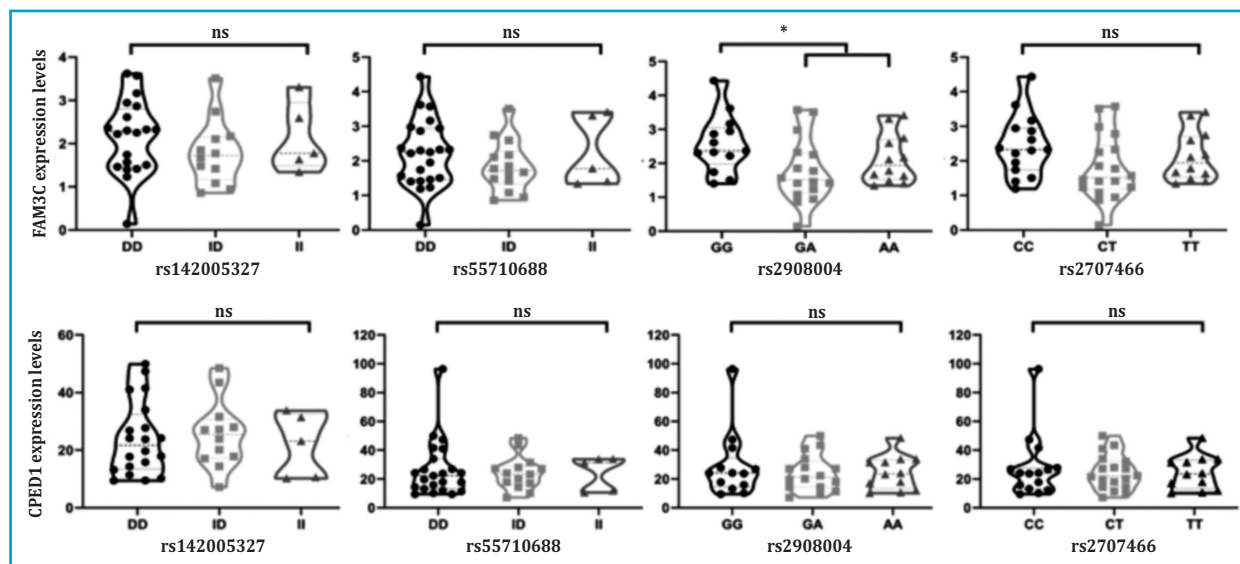
Multitud de trabajos en los últimos 20 años destacan la importancia de *WNT16* en la homeostasis ósea. *WNT16* se encuentra en la posición 7q31.31 junto con otros 3 genes

Tabla 1. *Primers* utilizados en la secuenciación de cuatro SNPs de *WNT16* y para la RT-qPCR de *FAM3C*, *CPED1* y *HMBS*

Nombre del primer	F (5'--> 3')	R (5'-->3')	Sonda
WNT16-rs55710688	GGTAGCTCCAGTAAGAGATTC	CAGATTACCGTGTCTTTGGGT	
WNT16-rs2908004-rs142005327	ACTTTCAACTGAGGCTGGGG	CTGGAACTGGGGAGTCAGG	
WNT16-rs2707466	TGGGACAAAAACCAAAGGACG	TGACCACATGGGTGTTGTAAC	
FAM3C_qPCR	GGCAAATGGAAAAACAGGAG	TGTATGGCCTTCAGAACTCAA	52
CPED1_qPCR	CCCAAGTCTGCCCTTGTTT	GAAGAAATAGGCTGTAACCCACA	6
HMBS_qPCR	TGCCCTGGAGAAGAATGAAG	CAGCATCATGAGGGTTTTC	79

F: primer forward; R: primer reverse.

Figura 2. Gráficos de violín (*violin plots*) de los niveles de expresión de *FAM3C* (arriba) y *CPED1* (abajo) según los tres genotipos (homocigoto para el alelo mayoritario, heterocigoto, homocigoto para el alelo minoritario) de las 4 variantes estudiadas



I: inserción; D: delección.

también relacionados con el metabolismo óseo. En un estudio previo de nuestro grupo encontramos que las variantes rs142005327, rs55710588, rs2908004 y rs2707466 se hallaban asociadas a la DMO en una cohorte de mujeres postmenopáusicas del área de Barcelona (BARCOS)³². Para determinar si estas variantes están relacionadas con un efecto sobre *WNT16* o con un efecto sobre la expresión de genes vecinos hemos comprobado si están actuando como eQTL de *FAM3C* y *CPED1*. Este trabajo nos ha permitido determinar que la variante missense rs2908004 está actuando como eQTL del gen *FAM3C* bajo la hipótesis de modelo dominante en osteoblastos primarios humanos.

La variante de cambio de aminoácido rs2908004 (p.Gly72Arg/p.Gly82Arg) se ha encontrado asociada a diferentes parámetros óseos por nosotros y por otros autores^{2,32,35-38}. Este cambio de aminoácido de glicina a arginina se considera tolerado y benigno por los predictores de patogenicidad SIFT y PolyPhen-2, por lo que su efecto sobre la DMO podría deberse a su papel como eQTL y no a un cambio sobre la proteína *WNT16* resultante.

Cabe destacar que para obtener una significación estadística más robusta es necesario disponer de un banco con un mayor número de osteoblastos primarios. Desafortunadamente la obtención de estas muestras es difícil y solamente hemos logrado conseguir incorporar 45 muestras a nuestro banco.

Además, sería interesante determinar los niveles de expresión de otros genes vecinos que puedan estar influyendo sobre la DMO como *ING3* o directamente sobre los niveles de expresión de *WNT16*, que no han podido ser cuantificados por falta de muestra de ARN de osteoblastos primarios.

CONCLUSIÓN

Mediante este trabajo hemos determinado que la variante rs2908004 de *WNT16* regula los niveles de expresión del gen vecino *FAM3C* bajo la hipótesis de modelo dominante. Si esta asociación se confirma en un banco de osteoblastos primarios mayor indicaría que la asociación de esta variante con la DMO podría ser debida, al menos en parte, a la variación de expresión de *FAM3C*.

Tabla 2. Genes cuya expresión es modificada por las variantes rs2908004, rs2707466, rs55710688, rs142005327 en diversos tejidos humanos (datos extraídos del Genotype-Tissue Expression (GTEx) Portal)

SNP	Gen	Tejido
rs2908004	<i>CPED1</i>	Arteria - Tibial
	<i>CYCSP19</i>	Testículo
	<i>FAM3C</i>	Piel - NE y E; Cerebro - Corteza Frontal (BA9); Esófago - Muscularis
rs142005327	<i>CPED1</i>	Arteria - Tibial
	<i>FAM3C</i>	Piel - NE y E; Músculo - esquelético; Corazón - Ventrículo izquierdo; Pecho - tejido mamario; Corazón - Apéndice Auricular; Nervio - Tibial
	<i>WNT16</i>	Adiposo - Subcutáneo
rs2707466	<i>CPED1</i>	Arteria - Tibial
	<i>CYCSP19</i>	Testículo
	<i>FAM3C</i>	Piel - NE y E; Cerebro - Corteza Frontal (BA9)
rs55710688	<i>CPED1</i>	Arteria - Tibial
	<i>FAM3C</i>	Piel - NE y E; Músculo - esquelético; Corazón - Ventrículo izquierdo; Pecho - tejido mamario
	<i>WNT16</i>	Adiposo - Subcutáneo

NE: no expuesta al sol (suprapúbica); E: expuesta al sol (parte inferior de la pierna).

Tabla 3. Resultados de asociación de los 4 SNPs de *WNT16* y la expresión de *CPED1* y *FAM3C*

SNP	A may	A min	HWE	<i>CPED1</i>		<i>FAM3C</i>	
				Codominante	Dominante	Codominante	Dominante
rs55710688	D	I	0,2597	0,90837	0,65906	0,44952	0,34621
rs2908004	G	A	0,2095	0,68815	0,38455	<i>0,05491</i>	0,03061
rs142005327	D	I	0,2325	0,84422	0,91336	0,49356	0,35142
rs2707466	C	T	0,2305	0,80454	0,50710	0,11531	<i>0,06954</i>

En negrita las asociaciones significativas ($p < 0,05$) y en cursiva las que muestran tendencia.

A may: alelo mayoritario; A min: alelo minoritario; HWE: equilibrio de Hardy-Weinberg.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Movérare-Skrtric S, Henning P, Liu X, Nagano K, Saito H, Börjesson AE, et al. Osteoblast-derived WNT16 represses osteoclastogenesis and prevents cortical bone fragility fractures. *Nat Med*. 2014; 20(11): 1279-88.
- Zheng H-F, Tobias JH, Duncan E, Evans DM, Eriksson J, Paternoster L, et al. WNT16 influences bone mineral density, cortical bone thickness, bone strength, and osteoporotic fracture risk. *PLoS Genet*. 2012; 8(7): e1002745.
- Medina-Gomez C, Kemp JP, Estrada K, Eriksson J, Liu J, Reppe S, et al. Meta-analysis of genome-wide scans for total body BMD in children and adults reveals allelic heterogeneity and age-specific effects at the WNT16 locus. *PLoS Genet*. 2012; 8(7): e1002718.
- Wergedal JE, Kesavan C, Brommage R, Das S, Mohan S. Role of WNT16 in the regulation of periosteal bone formation in female mice. *Endocrinology*. 2015; 156(3): 1023-32.
- Alam I, Alkhouli M, Gerard-O'Riley RL, Wright WB, Acton D, Gray AK, et al. Osteoblast-Specific Overexpression of Human WNT16 Increases Both Cortical and Trabecular Bone Mass and Structure in Mice. *Endocrinology*. 2016; 157(2): 722-36.
- Alam I, Reilly AM, Alkhouli M, Gerard-O'Riley RL, Kasipathi C, Oakes DK, et al. Bone Mass and Strength are Significantly Improved in Mice Overexpressing Human WNT16 in Osteocytes. *Calcif Tissue Int*. 2017; 100(4): 361-73.
- Movérare-Skrtric S, Wu J, Henning P, Gustafsson KL, Sjögren K, Windahl SH, et al. The bone-sparing effects of estrogen and WNT16 are independent of each other. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(48): 14972-7.
- Jiang Z, Von den Hoff JW, Torensma R, Meng L, Bian Z. Wnt16 is involved in intramembranous ossification and suppresses osteoblast differentiation through the Wnt/ β -catenin pathway. *J Cell Physiol*. 2014; 229(3): 384-92.
- Hendrickx G, Boudin E, Verbeek M, Franssen E, Mortier G, Van Hul W. WNT16 Requires α 5 Subunits as Intracellular Partners for Both Its Canonical and Non-Canonical WNT Signaling Activity in Osteoblasts. *Calcified Tissue International*. 2020; 106(3): 294-302.
- Shen J, Chen X, Jia H, Meyers CA, Shrestha S, Asatrian G, et al. Effects of WNT3A and WNT16 on the Osteogenic and Adipogenic Differentiation of Perivascular Stem/Stromal Cells. Vol. 24, *Tissue Engineering Part A*. 2018. p. 68-80.
- Sebastian A, Hum NR, Morfin C, Murugesu DK, Loots GG. Global gene expression analysis identifies Mef2c as a potential player in Wnt16-mediated transcriptional regulation. Vol. 675, *Gene*. 2018. p. 312-21.
- Kobayashi Y, Thirukonda GJ, Nakamura Y, Koide M, Yamashita T, Uehara S, et al. Wnt16 regulates osteoclast differentiation in conjunction with Wnt5a. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 463(4): 1278-83.
- Moayyeri A, Hsu Y-H, Karasik D, Estrada K, Xiao S-M, Nielson C, et al. Genetic determinants of heel bone properties: genome-wide association meta-analysis and replication in the GEFOS/GENOMOS consortium. *Hum Mol Genet*. 2014; 23(11): 3054-68.
- Kemp JP, Morris JA, Medina-Gomez C, Forgetta V, Warrington NM, Youtlen SE, et al. Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis. *Nat Genet*. 2017; 49(10): 1468-75.
- Medina-Gomez C, Kemp JP, Trajanoska K, Luan J'an, Chesi A, Ahluwalia TS, et al. Life-Course Genome-wide Association Study Meta-analysis of Total Body BMD and Assessment of Age-Specific Effects. *Am J Hum Genet*. 2018; 102(1): 88-102.
- Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, Hsu Y-H, Duncan EL, Ntzani EE, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet*. 2012; 44(5): 491-501.
- Trajanoska K, Schoufour JD, de Jonge EAL, Kieboom BCT, Mulder M, Stricker BH, et al. Fracture incidence and secular trends between 1989 and 2013 in a population based cohort: The Rotterdam Study. *Bone*. 2018; 114: 116-24.
- Morris JA, Kemp JP, Youtlen SE, Laurent L, Logan JG, Chai RC, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet*. 2019; 51(2): 258-66.
- Kichaev G, Bhatia G, Loh P-R, Gazal S, Burch K, Freund MK, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am J Hum Genet*. 2019; 104(1): 65-75.
- Chesi A, Mitchell JA, Kalkwarf HJ, Bradfield JP, Lappe JM, McCormack SE, et al. A trans-ethnic genome-wide association study identifies gender-specific loci influencing pediatric aBMD and BMC at the distal radius. *Hum Mol Genet*. 2015; 24(17): 5053-9.
- Koller DL, Zheng H-F, Karasik D, Yerges-Armstrong L, Liu C-T, McGuigan F, et al. Meta-analysis of genome-wide studies identifies WNT16 and ESR1 SNPs associated with bone mineral density in premenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2013; 28(3): 547-58.
- Pei Y-F, Hu W-Z, Yan M-W, Li C-W, Liu L, Yang X-L, et al. Joint study of two genome-wide association meta-analyses identified 20p12.1 and 20q13.33 for bone mineral density. *Bone*. 2018; 110: 378-85.
- Zhang L, Choi HJ, Estrada K, Leo PJ, Li J, Pei Y-F, et al. Multistage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density. *Hum Mol Genet*. 2014; 23(7): 1923-33.
- Wang H, Zhang F, Zeng J, Wu Y, Kemper KE, Xue A, et al. Genotype-by-environment interactions inferred from genetic effects on phenotypic variability in the UK Biobank. *Sci Adv*. 2019; 5(8): eaaw3538.
- Zheng H-F, Forgetta V, Hsu Y-H, Estrada K, Rosello-Diez A, Leo PJ, et al. Whole-genome sequencing identifies EN1 as a determinant of bone density and fracture. *Nature*. 2015; 526(7571): 112-7.
- Mullin BH, Zhao JH, Brown SJ, Perry JRB, Luan J'an, Zheng H-F, et al. Genome-wide association study meta-analysis for quantitative ultrasound parameters of bone identifies five novel loci for broadband ultrasound attenuation. *Hum Mol Genet*. 2017; 26(14): 2791-802.
- Nabbi A, Almami A, Thakur S, Suzuki K, Boland D, Bismar TA, et al. ING3 protein expression profiling in normal human tissues suggest its role in cellular growth and self-renewal. Vol. 94, *European Journal of Cell Biology*. 2015. p. 214-22.
- Chesi A, Wagley Y, Johnson ME, Manduchi E, Su C, Lu S, et al. Genome-scale Capture C promoter interactions implicate effector genes at GWAS loci for bone mineral density. *Nat Commun*. 2019 19; 10(1): 1260.
- Maynard RD, Godfrey DA, Medina-Gomez C, Ackert-Bicknell CL. Characterization of expression and alternative splicing of the gene cadherin-like and PC esterase domain containing 1 (Cped1). *Gene*. 2018 20; 674: 127-33.
- Määttä JA, Bendre A, Laanti M, Büki KG, Rantakari P, Tervola P, et al. Fam3c modulates osteogenic cell differentiation and affects bone volume and cortical bone mineral density. *Bonekey Rep*. 2016; 5: 787.
- Bendre A, Büki KG, Määttä JA. Fam3c modulates osteogenic differentiation by down-regulating Runx2. *Differentiation*. 2017; 93: 50-7.
- Martínez-Gil N, Roca-Ayats N, Monistrol-Mula A, García-Giralt N, Díez-Pérez A, Nogués X, et al. Common and rare variants of WNT16, DKK1 and SOST and their relationship with bone mineral density. *Sci Rep*. 2018 19; 8(1): 10951.
- Roca-Ayats N, Martínez-Gil N, Cozar M, Gerousi M, García-Giralt N, Ovejero D, et al. Functional characterization of the C7ORF76 genomic region, a prominent GWAS signal for osteoporosis in 7q21.3. *Bone*. 2019; 123: 39-47.
- Gonzalez JR, Armengol L, Sole X, Guino E, Mercader JM, Estivill X, et al. SNPassoc: an R package to perform whole genome association studies. Vol. 23, *Bioinformatics*. 2007. p. 654-5.
- Mitek T, Nagraba Ł, Deszczyński J, Stolarczyk M, Kuchar E, Stolarczyk A. Genetic Predisposition for Osteoporosis and Fractures in Postmenopausal Women. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1211: 17-24.
- García-Ibarbia C, Pérez-Núñez MI, Olmos JM, Valero C, Pérez-Aguilar MD, Hernández JL, et al. Missense polymorphisms of the WNT16 gene are associated with bone mass, hip geometry and fractures. *Osteoporos Int*. 2013; 24(9): 2449-54.
- Correa-Rodríguez M, Schmidt Rio-Valle J, Rueda-Medina B. Polymorphisms of the WNT16 gene are associated with the heel ultrasound parameter in young adults. *Osteoporos Int*. 2016; 27(3): 1057-61.
- Hendrickx G, Boudin E, Fijałkowski I, Nielsen TL, Andersen M, Brixen K, et al. Variation in the Kozak sequence of WNT16 results in an increased translation and is associated with osteoporosis related parameters. *Bone*. 2014; 59:57-65.

La dieta como factor de riesgo de hipovitaminosis D en la población pediátrica española

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000300004>

Blarduni Cardón E¹, Arrospide A²⁻⁴, Angulo Ugarte H⁵, Urrutia Etxebarria I⁶⁻⁷, Castaño González L⁶⁻⁸, Etxebarria I⁹, Mar J²⁻⁴, Grupo Goivide¹⁰

1 Osakidetza. Hospital de Zumárraga. Servicio de Pediatría. Zumárraga (España)

2 Osakidetza. OSI Debagoiena. Unidad de Investigación. Arrasate-Mondragón (España)

3 Instituto Biodonostia. Grupo de evaluación económica enfermedades crónicas. Donostia-San Sebastián (España)

4 Instituto Kronikgun. Grupo de evaluación económica enfermedades crónicas. Barakaldo (España)

5 Osakidetza. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Bizkaia. Hospital de Galdakao. Galdakao (España)

6 IIS Biocruces Bizkaia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo (España)

7 CIBERDEM, CIBERER. Instituto de Salud Carlos III. Madrid (España)

8 Universidad del País Vasco. Departamento de Pediatría. Barakaldo (España)

9 Osakidetza. OSI Debagoiena. Servicio de Traumatología. Arrasate-Mondragón (España)

10 Osakidetza. OSI Goierri-Alto Urola. Centros de Atención Primaria. Zumárraga (España)

Fecha de recepción: 24/05/2021 - Fecha de aceptación: 27/09/2021

Beca de investigación financiada por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Resumen

Objetivo: El papel de la dieta como determinante relevante de hipovitaminosis D no está claro.

El objetivo del estudio fue analizar su impacto en la prevalencia de hipovitaminosis D en población infantil sana española.

Métodos: Mediante un diseño observacional se estudiaron en una muestra de población pediátrica, entre 4 y 14 años, datos demográficos, antropométricos, nutricionales, analíticos y el nivel de 25(OH) D mediante enzimo-inmuno-análisis. Se obtuvieron encuestas dietéticas mediante recordatorio de 24 horas evaluadas mediante el programa informático DietSource 3.0. La probabilidad de hipovitaminosis se analizó mediante regresión logística.

Resultados: Se reclutaron 281 niños sanos con una edad media 9,0 años. La prevalencia de hipovitaminosis D (<20 ng/ml) fue de un 18,15% y la de déficit grave (<10 ng/ml) del 1,4%. La etnia, la estacionalidad, el fototipo de piel y el tiempo de exposición solar se asociaron significativamente a la presencia de hipovitaminosis D. La distribución de nutrientes no mostró diferencias entre los grupos con y sin hipovitaminosis salvo en la Piridoxina (vitamina B6) y los ácidos grasos saturados.

Conclusiones: La dieta juega un papel reducido como factor de riesgo de hipovitaminosis D en población infantil sana y los factores relevantes son los relacionados con la exposición al sol. Un adecuado estilo de vida al aire libre, exposición solar libre de protectores solares y patrones dietéticos que aseguren una ingesta correcta de vitamina D y calcio siguen siendo las recomendaciones idóneas para la población general. La utilización de suplementos se debe limitar a los grupos de riesgo.

Palabras clave: Gipuzkoa, hipovitaminosis D, población sana, factores de riesgo, dieta, exposición al sol.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un micronutriente esencial en el metabolismo óseo y no óseo¹. La elevada prevalencia de su déficit ha sido documentada en múltiples estudios²⁻⁵. Sin embargo, la definición de sus valores de referencia continúa siendo controvertida y en consecuencia se generan dudas acerca de su diagnóstico y tratamiento⁶. Aunque a mediados del siglo XX se daba por erradicado el raquitismo con la exposición solar y el enriquecimiento de la leche con vitamina D, en los últimos años hay informes sobre raquitismo en distintos puntos del planeta siendo los afectados principalmente bebés de piel negra y amamantados exclusivamente⁷⁻⁹. Si bien el raquitismo es la consecuencia más grave de deficiencia de la vitamina D,

la mera insuficiencia también tiene consecuencias importantes para la salud⁶.

Los estudios que miden el nivel de vitamina D presentan una gran variabilidad geográfica por las grandes diferencias regionales en clima, exposición solar y dieta. Por ello se plantea la necesidad de investigar específicamente en cada país el papel de los diferentes determinantes de la hipovitaminosis D¹⁰. La dieta satisface solamente el 10% de los requerimientos de vitamina D del organismo humano, siendo el 90% restante obtenido mediante el proceso de fotosíntesis que ocurre en la piel por la acción directa de los rayos solares¹¹. Los factores de riesgo identificados repetidamente en la literatura como causas de la hipovitaminosis (fototipo de piel oscura, baja exposi-



Correspondencia: Elizabeth Blarduni Cardón (ecblardu@hotmail.com)

ción al sol, falta de ejercicio físico, latitud >40° norte y las estaciones de invierno y primavera) actúan interfiriendo en el segundo mecanismo^{2,12}. Otros factores asociados a hipovitaminosis como el déficit materno, la obesidad o la edad avanzada podrían relacionarse con ambos mecanismos de obtención de vitamina D¹²⁻¹⁴.

En España hay numerosos trabajos que miden la prevalencia de la hipovitaminosis D en población infantil^{2-4,15,16}. Sin embargo, la mayoría de ellos se centran en el estudio de los factores de riesgo relacionados con la exposición al sol. El trabajo de Rodríguez-Sangrador *et al.* incluye la medición en la dieta de la ingesta de vitamina D¹⁶. Recientemente se describía el debate sobre la necesidad de suplementar con vitamina D como un puzzle en el que las piezas empiezan a encajar y se recomendaba dar vitamina D en adultos a aquellos que lo necesiten para mantener niveles séricos de 25(OH)D por encima de 20 ng/ml^{17,18}. Aclarar si los escolares con hipovitaminosis D tienen un déficit de ingesta en la dieta ayudaría a encajar esta pieza para suplementar también a la población infantil. Para ello se requiere abordar conjuntamente tanto los factores asociados con la exposición y síntesis como con la ingesta de vitamina D.

El objetivo del estudio fue analizar el impacto de la dieta en la prevalencia de hipovitaminosis D en población infantil sana de la comarca del Goierri-Alto Urola para proporcionar recomendaciones de prevención de la hipovitaminosis D en la población escolar.

MÉTODOS

Se utilizó un diseño observacional transversal, con muestreo por conglomerados durante un año natural (1 de septiembre del 2012 al 30 de septiembre del 2013). El estudio se realizó con la financiación de una Beca de Investigación del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (Proyecto N° 2011111107) y fue aprobado por el Comité Ético de Gipuzkoa. Los niños participaron tras la firma por sus padres del consentimiento informado. La población de referencia fue la atendida por la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Goierri-Alto Urola en Gipuzkoa y la muestra fue reclutada entre niñas, niños y adolescentes de entre 4 y 14 años, que asistían a los Servicios de Atención Primaria, siendo sus principales poblaciones Beasain, con latitud 43,05 N, y Zumárraga, con latitud 43,11 N. Durante el periodo de estudio tuvieron una irradiación solar media de 10,4–11,8 MJ/m² (Euskalmet, Agencia vasca de Meteorología)¹⁹. Se estimó que una muestra de 298 escolares sería suficiente para conseguir una precisión del 4% en un universo de 891, con un 95% de significación, unas pérdidas del 10% y una prevalencia estimada del 20%. Los escolares se reclutaron de forma sucesiva coincidiendo con las revisiones llevadas a cabo por los pediatras de Atención Primaria a niños sanos hasta completar la muestra prevista en cada mes para poder recoger mediciones a lo largo de todo el año. Los criterios de exclusión del estudio fueron: falta del consentimiento informado, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, enfermos oncológicos, uso prolongado de ketocozazol o anticonvulsivos (fenobarbital-fenitoina), tratamiento para la tuberculosis y lesión hepática grave.

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, etnia (caucásica y no caucásica), peso, talla, IMC, fototipo de piel con la escala de Fitzpatrick (1: menor pigmentación a 6: máxima pigmentación)²⁰, actividad deportiva en el último mes (en tres categorías: menor tiempo que deporte escolar, únicamente deporte escolar y dos días más que deporte escolar), tiempo de exposición solar en el último

mes (nada, menor de 30 minutos diarios, mayor de 30 minutos diarios, mayor de 1 hora diaria), uso de protector solar y suplementos vitamínicos en los últimos 3 meses. Se analizó analíticamente el metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea (PTH) y 25(OH) D).

Se realizó una encuesta individual sobre la alimentación mediante encuesta del recordatorio de 24 horas (ER24hs). Tras la realización de la analítica el pediatra de Atención Primaria que reclutó al escolar se encargaba de revisar y re-entrevistar a los padres sobre el cuestionario estandarizado y auto-cumplimentado con los alimentos ingeridos en las últimas 24 horas. Para la conversión de los alimentos en nutrientes se utilizó el programa DietSource 3.0 que dispone de una tabla de composición de alimentos de Nestlé Healthcare Nutrition S. A. (A. Jiménez, P. Cervera y M. Bacardi). Mediante la gestión de los platos y alimentos ingeridos, este programa desglosa el menú diario estimando las cantidades de principios inmediatos, nutrientes y distribución calórica de la dieta de cada niño. Aunque el método aplicado es menos válido que los registros basados en el peso de los alimentos consumidos durante tres o más días, la literatura que los ha comparado avala su uso^{21,22}.

Las determinaciones analíticas del metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, PTH, 25(OH) D) se realizaron en el laboratorio de la OSI Goierri-Alto Urola. Para la medida del nivel de 25(OH) D en suero se utilizó el kit comercial "Elecsys-Inmunoanálisis quimio-luminiscente". Se utilizó el punto de corte de 20 ng/ml para determinar los niveles de vitamina D que se consideran deficientes y 10 ng/ml para los casos con déficit grave. Los resultados, se presentaron en función de que los valores se encontrasen dentro de los rangos normales de referencia que fueron de 10-65 pg/ml para la PTH, de 8,8-10,8 mg/dl para el calcio, de 3,0-6,5 mg/dl para el fósforo, de 1,5-2,6 mg/dl para el magnesio y para la fosfatasa alcalina <269 UI/L de 4 a 6 años y <300 UI/L de 7 a 12 años.

Análisis estadístico

El análisis univariante se realizó mediante el estadístico Chi-cuadrado o el estadístico exacto de Fisher para las variables categóricas y se aplicó el t-test de Student o el test no paramétrico U de Mann-Whitney en el caso de las variables continuas en función de su distribución. El nivel de significación utilizado a lo largo de todo el estudio fue del 5% y los análisis se realizaron con el software estadístico Stata versión 13.0. Los análisis multivariantes se llevaron a cabo mediante modelos de regresión logística en los que la variable dependiente fue la probabilidad de tener hipovitaminosis y las variables independientes los factores de riesgo asociados a la exposición y la ingesta de vitamina D. Las variables a incluir en el modelo se seleccionaron en función del interés clínico y del nivel de significación en el análisis univariante. La bondad de ajuste de los modelos se evaluó mediante el porcentaje bien clasificado, el área bajo la curva ROC y la prueba de Hosmer y Lemeshow.

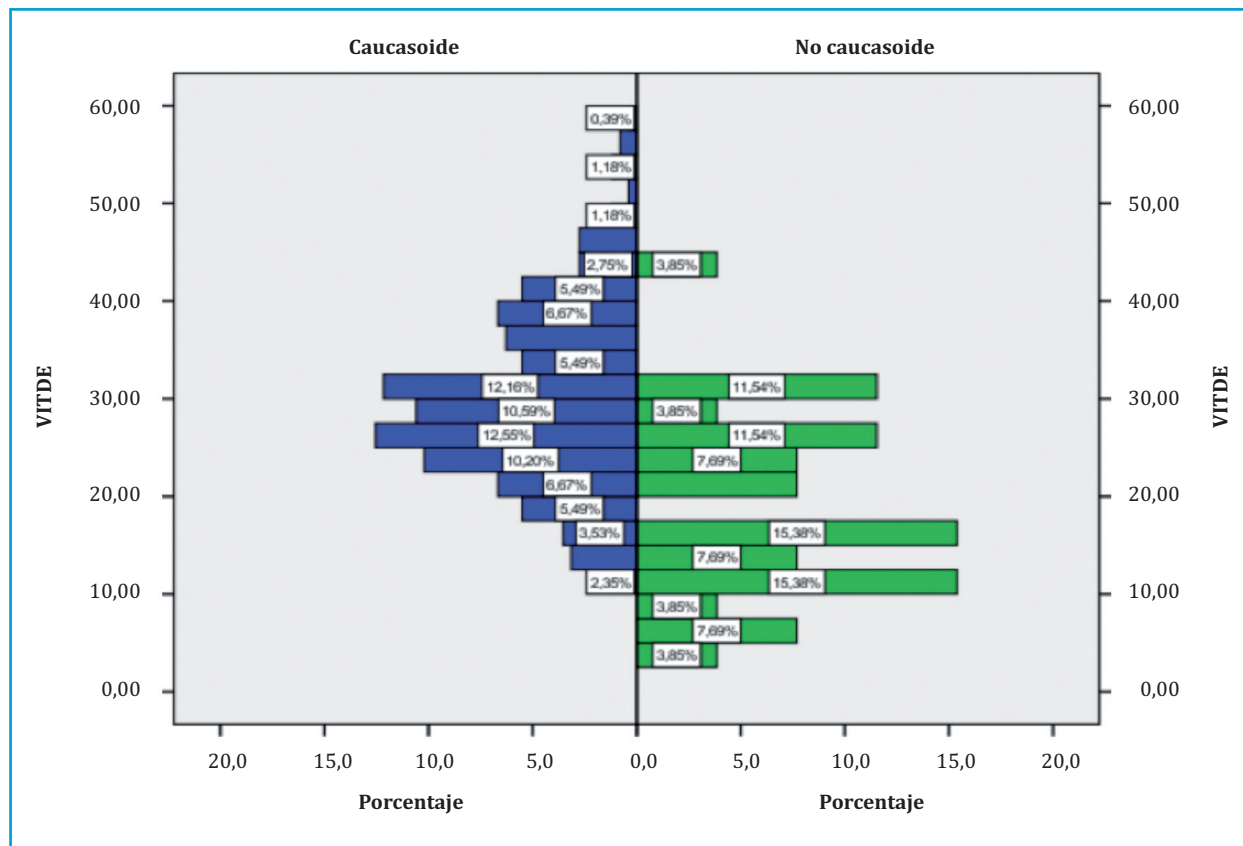
RESULTADOS

Se reclutaron para el estudio 281 escolares (140 niños y 141 niñas). La prevalencia global de hipovitaminosis D en esta población, entendiendo la misma como valores séricos de 25(OH) D inferiores a 20 ng/ml, fue de un 18,1%. Los casos de déficit grave (25(OH) D <10ng/ml) representaron el 1,4%.

Tabla 1. Descripción de variables categóricas de la muestra según niveles de vitamina D

Total		Déficit vitamina D		Vitamina D normal		p-valor
		n	%	n	%	
		51	18,1%	230	81,9%	
Estación						
	Invierno	20	29,4%	48	70,6%	
	Primavera	17	31,5%	37	68,5%	
	Verano	6	9,1%	60	90,9%	
	Otoño	8	8,3%	88	91,7%	<0,001
Sexo						
	Hombre	22	15,7%	118	84,3%	
	Mujer	29	20,6%	112	79,4%	0,353
Edad						
	<10 años	21	14,3%	126	85,7%	
	>=10 años	30	22,4%	104	77,6%	0,089
Etnia						
	Caucásica	37	14,5%	218	85,5%	
	Otra	14	53,8%	12	46,2%	<0,001
Tanner						
	Prepuberal	27	14,8%	156	85,2%	
	Puberal	24	24,5%	74	75,5%	0,052
Antecedentes personales						
	Sí	6	17,1%	29	82,9%	
	No	45	18,3%	201	81,7%	1,000
Deporte						
	Menos que escolar	2	6,9%	27	93,1%	
	Solo escolar	29	23,2%	96	76,8%	
	Escolar + dos días	20	15,7%	107	84,3%	0,078
Fototipo de piel						
	Pelirrojo/rubio/castaño	33	14,5%	195	85,5%	
	Moreno/negro	18	34,0%	35	66,0%	0,002
Tiempo de exposición						
	<30 minutos	34	28,3%	86	71,7%	
	>30 minutos	17	10,6%	144	89,4%	<0,001
Protector						
	No	38	21,7%	137	78,3%	
	Sí	13	12,3%	93	87,7%	0,055
Uso de filtro						
	No	41	20,6%	158	79,4%	
	Sí	10	12,2%	72	87,8%	0,125
Medicación						
	No	41	17,5%	193	82,5%	
	Sí	10	21,3%	37	78,7%	0,537
Suplementación						
	No	50	18,5%	221	81,5%	
	Sí	1	10,0%	9	90,0%	0,696

Figura 1. Distribución de los porcentajes del nivel de vitamina de D según la etnia del escolar



La tabla 1 muestra la distribución de los datos demográficos y otros factores de riesgo previamente conocidos en la muestra clasificando los escolares según el nivel de vitamina D mayor o menor (hipovitaminosis) de 20 ng/ml. Se observaron asociaciones estadísticamente significativas para la estación del año, la etnia, el fototipo de piel, el tiempo de exposición al sol y la edad del niño. El nivel medio de vitamina D en los escolares de etnia caucásica fue de $29,83 \pm 9,45$ ng/ml, mientras que entre los no caucásicos fue de $19,25 \pm 9,71$ ng/ml. En correspondencia, solo el 14,5% de los caucásicos se encontraba en el grupo con déficit de vitamina D, frente al 53,8% de los no caucásicos, siendo la diferencia en la distribución por grupos también significativa ($p < 0,001$). En la figura 1 se muestra la frecuencia de los porcentajes de los niveles de vitamina D entre los niños de origen caucásico y aquellos de origen no caucásico. Las distribuciones que resultan son claramente distintas. Las analíticas estuvieron dentro de los rangos normales en todos los casos excepto la PTH que en 5 casos estuvo por encima del punto de corte de 65 pg/ml.

En la tabla 2 se muestra la comparación de las medias para cada uno de los micronutrientes de la dieta en las submuestras con niveles mayores o menores de 20 ng/ml en vitamina D medido en suero. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en piridoxina B6, ácidos grasos saturados y monoinsaturados. La media de mg ingeridos de vitamina D no resultó estadísticamente significativa a pesar de que los individuos con hipovitaminosis reportaban una ingesta de vitamina D 40% menor.

Los resultados de la regresión logística ajustados por la estación, el sexo, la edad (mayor o menor de 10 años),

la etnia y el tiempo de exposición al sol muestran un efecto estadísticamente significativo de la piridoxina B6 y los ácidos grasos saturados (tabla 3). El aumento de la ingesta de piridoxina B6 en un miligramo disminuye 1,85 veces la posibilidad de presentar déficit de vitamina D en nuestra muestra. Del mismo modo, la ingesta de 1 gramo más de ácidos grasos saturados la posibilidad disminuye 1,04 veces.

DISCUSIÓN

La principal aportación de nuestro trabajo es que la dieta juega un papel reducido como factor de riesgo de hipovitaminosis D en población infantil sana. Por el contrario, y de acuerdo con la literatura^{2,3,5,23}, los factores relacionados con la exposición al sol son los determinantes de la presencia de niveles insuficientes de vitamina D. Desde el punto de vista clínico tiene dos consecuencias. La primera es que una alimentación correcta no debe ser motivo para no valorar el posible riesgo de hipovitaminosis en un escolar. En segundo lugar, destaca que los factores de riesgo conocidos como la etnia no caucásica y las estaciones con menor exposición solar siguen siendo factores que determinan una valoración de la vitamina D en los escolares. Hay que destacar como fortalezas de nuestro estudio el tamaño de la muestra, su representatividad de población sana y la obtención de las determinaciones de la 25(OH) D a lo largo de todo un año. Una limitación de nuestro trabajo es el tipo de encuesta nutricional utilizada ya que la dieta con una ER24hs en un solo momento es un método con precisión limitada. Además, ER24hs necesita de una memoria reciente adecuada, no está recomendada para menores de 12 años y en estos casos se registró lo aportado por los padres.

Tabla 2. Contenido de nutrientes de la ingesta de 24 horas

Total	Déficit vitamina D		Vitamina D normal		p-valor
	n 43	% 84,3%	n 205	% 89,1%	
	Media	DE	Media	DE	
Proteínas (g)	87,41	25,01	93,51	25,10	0,149
Lípidos (g)	86,86	25,50	96,06	29,26	0,057
Carbohidratos (g)	227,19	62,15	232,29	59,07	0,611
Energía (kcal)	2040,16	437,83	2169,47	472,11	0,100
Proteínas %	17,21	4,11	17,34	3,35	0,844
Lípidos %	38,09	7,43	39,44	6,70	0,239
Carbohidratos %	44,63	8,00	43,15	7,48	0,545
Fósforo (mg)	1294,27	347,95	1341,90	377,92	0,447
Magnesio (mg)	235,31	77,57	238,44	73,60	0,802
Calcio (mg)	1002,79	338,96	1054,87	359,35	0,384
Hierro (mg)	13,04	4,31	13,44	4,54	0,590
Zinc (mg)	10,37	4,32	11,00	4,07	0,366
Sodio (mg)	1691,45	763,64	1806,33	677,01	0,324
Potasio (mg)	2590,07	828,46	2591,71	843,90	0,991
Iodo (mg)	44,90	30,04	48,06	33,50	0,569
Selenio (mg)	65,80	33,69	70,41	59,32	0,623
Cobre (mg)	958,35	620,54	975,99	741,93	0,884
Flúor (mg)	403,93	278,13	364,40	214,89	0,300
Cloro (mg)	0,00	0,00	1,56	15,75	0,517
Manganeso (mg)	0,00	0,00	0,01	0,05	0,517
Cromo (mg)	0,00	0,00	0,49	4,95	0,517
Molibdeno (mg)	0,29	2,98	0,00	0,00	0,517
Vitamina C mg	104,56	92,29	109,91	109,46	0,739
Tiamina B1 mg	1,50	0,67	1,32	0,59	0,098
Riboflavina B2 mg	1,80	0,61	1,70	0,51	0,330
Ac Nicotínico mg	20,19	9,43	19,45	9,50	0,640
Piridoxina B6 mg	1,92	0,97	1,63	0,68	0,018
Vitamina A µg	1568,10	1443,63	1692,35	1444,86	0,608
Vitamina D µg	3,92	9,49	6,52	15,20	0,286
Vitamina E mg	9,22	3,83	8,36	4,55	0,192
Ácido fólico libre µg	84,34	50,44	91,30	69,81	0,445
Ácido fólico total µg	203,41	110,43	200,85	109,06	0,890
Cianocobalamina B12 µg	4,99	8,83	4,71	3,81	0,839
Biotina µg	0,34	3,62	0,00	0,00	0,538
AG saturados g	29,22	11,59	24,87	8,45	0,021
AG monoinsaturados g	41,40	13,83	36,84	13,35	0,049
AG poliinsaturados g	8,52	4,87	7,83	4,45	0,393
EPA g	0,06	0,16	0,08	0,28	0,408
DHA g	0,09	0,29	0,16	0,54	0,419
Colesterol mg	412,54	229,78	407,56	254,68	0,899
MCT g	0,01	0,13	0,00	0,00	0,517
Fibra alimentaria g	14,77	6,69	14,90	6,47	0,904

DE: desviación estándar; g: gramos; AG: ácidos grasos; EPA: ácido icosaheptanoico; DHA: ácido docosaheptanoico; MCT: triglicéridos de cadena media.

Tabla 3. Análisis multivariante de la probabilidad de hipovitaminosis D según los factores de riesgo

	95% IC para ORA			
	ORA	Inferior	Superior	Sig.
Estación verano-otoño	0,17	0,06	0,42	0,000
Sexo mujer	1,45	0,61	3,44	0,404
Edad >= 10 años	1,21	0,40	3,62	0,736
Etnia no caucasoide	17,67	4,77	65,46	0,000
Tiempo de exposición > 30 min	0,45	0,19	1,06	0,067
Piridoxina B6 (mg)	0,54	0,31	0,95	0,031
AG saturados (gr)	0,96	0,92	1,00	0,048
Vitamina D (µg)	1,02	0,99	1,06	0,126
Flúor (mg)	1,00	1,00	1,00	0,106
Constante	0,38			0,312
Porcentaje bien clasificado	85,9%			
Área bajo la curva ROC	0,87	0,82	0,93	
Prueba de Hosmer y Lemeshow				0,382

ORA: Odds Ratio ajustado; AG: ácidos grasos; min: minutos; ROC: receiver operating curve.

Sin embargo, el trabajo de Rodríguez Sangrador *et al.* que realiza una encuesta sobre frecuencia de consumo de alimentos en 2 meses al año y mide el nivel de vitamina D pero lo hace en una población de solamente 47 adolescentes¹⁶. La dificultad de aplicar métodos basados en el peso de los alimentos consumidos durante varios días es la causa del escaso número de trabajos publicados. En el caso de ER24hs tuvimos unos encuestadores capacitados, pero reconocemos la debilidad de este tipo de encuesta en relación a la memoria reciente y a la baja estimación de los aportes nutritivos y de energía de una persona. A pesar de sus limitaciones, la literatura que ha comparado los métodos de medida de la ingesta de nutrientes indica que la ER24hs aporta información válida, aunque menos precisa^{21,22}.

En el análisis de los diferentes micronutrientes de la dieta solamente aparecieron asociaciones estadísticamente significativas con la hipovitaminosis D para la piridoxina B6 y los ácidos grasos saturados tanto en el análisis univariante como en el multivariante sin que tengamos una explicación fisiopatológica para este hallazgo. Entre los micronutrientes las frecuencias de ingestas de magnesio, calcio y potasio fueron deficientes con respecto a las recomendaciones para cada sexo y edad. En cuanto a las vitaminas, lo mismo ocurrió con el ácido fólico y las vitaminas C, A, D y E. La Encuesta Nutricional del País Vasco del 2005 mostró unos hábitos nutricionales similares a los nuestros²⁴.

Nuestros resultados indican que las hipovitaminosis D se asocian con los mismos factores que en la literatura^{25,26}. El porcentaje con deficiencia grave (<10 ng/ml de 25(OH) D) fue pequeño (1,4%), como corresponde a una población sana. Utilizando como punto de corte 20 ng/ml, la deficiencia alcanzó el 18,15% de prevalencia. Según el Instituto Americano de Medicina (EE.UU.), el nivel de 20 ng/ml cubre las necesidades relacionadas con el metabolismo fosfocálcico del 97% de la población²⁵. Sin embargo, con un punto de corte de ≤30 ng/ml, como lo establecen otros estudios⁶ el nivel de hipovitaminosis D alcanzaría un 56,3%. La hipovitaminosis D se centró en los grupos de riesgo como la población no caucásica en la que fue mayor del 50%. De hecho, un caso de raquitismo en un niño no caucásico, pakistaní, fue el

desencadenante de este estudio. También fueron relevantes otras variables como la estacionalidad y el peso^{3,5,23}. Por ello, el estilo de vida al aire libre, la exposición solar libre de protectores solares y los patrones dietéticos que aseguren una ingesta correcta de vitamina D y calcio siguen siendo las recomendaciones a seguir por la población general. Es importante resaltar que la población estudiada era sana y que solamente en 5 escolares se encontraron niveles elevados de PTH (>65 pg/ml). En ningún caso hubo manifestaciones clínicas ni se encontraron alteraciones en los niveles de calcio, fósforo y magnesio. A los cinco niños se le realizó una valoración clínica posterior y una analítica del metabolismo fosfocálcico (fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, magnesio, PTH y vitamina D) siendo la exploración y la analítica normales. Por ello se consideró que las alteraciones en los niveles de la PTH correspondieron más a variaciones fisiológicas de adaptación que a una respuesta al déficit de vitamina²⁶. La exposición al sol de más de 30 minutos fue estadísticamente significativa en el análisis univariante, pero esa relación desapareció en el análisis multivariante con un nivel de significación del 5% ya que la p fue de 0,67. Esta “anomalía” puede deberse al tamaño muestral ya que, aunque el Odds Ratio ajustado fue de 0,45, su intervalo de confianza superior sobrepasó la unidad.

De acuerdo con nuestros resultados, no deben realizarse cribados poblacionales de deficiencia de vitamina D y debe limitarse exclusivamente a los grupos de riesgo el hecho de suplementar con la misma^{6,27}. Los criterios para realizar una determinación analítica de 25(OH) D y suplementar, según sus resultados, han sido descritos por los comités de expertos²⁸⁻³⁰. Sin embargo, estas indicaciones varían entre las diferentes sociedades científicas. Así la Asociación Americana de Pediatría (AAP)³⁰ y la Asociación Europea de Pediatría (EAP)²⁹ reservan esa indicación para grupos de riesgo. Un estudio de Saggese *et al.*²⁸ en un consenso global en Italia propone suplementar con vitamina D a los niños y adolescentes que presenten los siguientes factores de riesgo de deficiencia de vitamina D: etnia no caucásica con pigmentación de piel oscura, exposición reducida a la luz solar (debido a factores de estilo de vida, enfermedad crónica u hos-

pitalización, institucionalización, discapacidad compleja, cubrir con ropas por motivos religiosos o culturales) o por uso constantes de protectores solares, adopción internacional, obesidad, enfermedades crónicas (renal, hepática, síndromes de malabsorción, terapias crónicas (anticonvulsivos-antiretrovirales-glucocorticoides-antifúngicos sistémicos). En todas estas situaciones es necesaria monitorizar al menos una vez al año el estado de la vitamina D.

Las necesidades de vitamina D se cubren en un 90% con la exposición solar y el 10% restante se consigue a través de la dieta, por lo que ambos factores deberían estar específicamente valorados en los programas de Atención Primaria de la población infantil y adolescente tanto para su prevención, diagnóstico y tratamiento. En la actualidad la mejor opción de aumentar el aporte dietético de vitamina D es la fortificación de alimentos. En la Unión Europea los países se dividen en 3 categorías; los de política de fortificación obligatoria (Noruega, Reino Unido), voluntaria (España, Portugal) o que no existe fortificación. En España tienen excepción algunos productos utilizados durante un tiempo prolongado como única fuente de nutrientes por algunos grupos de población (fórmulas infantiles de inicio, continuación y cereales – productos de nutrición enteral y parenteral de uso hospitalario y las dietas de bajo valor energético para reducción de peso, cuya fortificación es obligatoria para todos los Estados miembros de la Unión Europea)³¹. En nuestro país existe una tendencia a fortificar la leche desnatada y semidesnatada hasta alcanzar el nivel de vitamina D de la leche entera que se pierde con el proceso del desnatado. Además, hay otros productos en el mercado que también son fortificados, como galletas, yogurt, margarinas, queso, cereales de desayuno, zumos y bebidas³².

Los niños requieren menos exposición a la luz solar que los adultos para producir cantidades suficientes de vitamina D, tanto por su mayor proporción de superficie corporal respecto a volumen como por la mayor capacidad de su metabolismo para producir vitamina D³³. En relación a la exposición solar se conoce que la dosis de radiación UV efectiva para producir 1000 UI de vitamina D, que garantiza niveles suficientes de ella en sangre, se consigue con 25% de la dosis eritromatógena mínima (MED), que equivale a 10-15 minutos en un 25% de la superficie corporal (cara, brazos, manos), sin protector solar y en las horas centrales del día, de 10 a 15 horas³⁴.

La alimentación variada, equilibrada y adaptada a las necesidades de las distintas etapas de su evolución es clave para un adecuado crecimiento físico y psicológico, para prevenir enfermedades y para obtener un óptimo estado de salud. Su vigilancia hace poco probable, en general, el riesgo de un déficit nutricional a corto y largo plazo. A pesar de ello, no debe ser un motivo para olvidar el riesgo de un déficit de la vitamina D.

Promocionar unos niveles adecuados de vitamina D en los escolares y adolescentes es importante porque el raquitismo nutricional puede desarrollarse durante toda la edad pediátrica y porque su deficiencia afecta negativamente la salud ósea³⁵. La comparación de los numerosos estudios que valoran suplementar con vitamina D es muy compleja dada la heterogeneidad en la administración de vitamina D (intervalo, dosis, duración) y la población reclutada (sexo, edad, etnia, IMC, latitud del país de residencia, estación del año, estado basal de la vitamina D). En nuestra comarca, en una latitud poco favorable, hay poca síntesis de vitamina D al final del otoño, durante los meses de invierno y principios de la primavera. Durante este período, un nivel adecuado de vitamina D solo se mantiene con las reservas endógenas acumuladas durante el verano anterior o mediante suplementos exógenos. La presencia de hipovitaminosis D debida a factores de riesgo, las dosis a recomendar son entre 600 UI/día (exposición solar reducida) hasta 1000 UI/día (múltiples factores de riesgo de deficiencia de vitamina D). La forma de suplementar es con dosis intermitentes (semanales-mensuales) a partir de los 5-6 años y especialmente durante la adolescencia; las dosis continuas deben reservarse para niños con factores de riesgo permanentes de hipovitaminosis D²⁸.

Este trabajo reconoce resaltar la importancia de la vitamina D durante la etapa pediátrica y el reto que supone una valoración individualizada según edad, estacionalidad, fototipo de piel, adecuado estilo de vida al aire libre, el uso controlado y prudente de los protectores solares y patrones nutritivos que aseguren una correcta ingesta de vitamina D y calcio. El estudio de la vitamina D implica también un esfuerzo para reducir las desigualdades en salud ya que se centra en un grupo social de nivel socioeconómico bajo y asociado a la inmigración. Por ello, el control pediátrico de la hipovitaminosis D en escolares es al mismo tiempo un ejercicio de puesta en marcha de estrategias de salud pública dirigidas a promover la salud infantil.

Agradecimientos: Este proyecto recibió la financiación del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (Proyecto N^o 2011111107).

Adenda Grupo Goivide: José Ignacio Zudaire Albeniz, Elena Moreno Arnedillo, Itsaso Rajado Olalde, Elene Larrea Tamayo, Nagore Crespo Azpiroz, Marta Muñoz Loiacono, Karina Lizeth Montoya Lloclla, María José Muñoz Fernández, M^a Mar Lertxundi Echebarria, Maite Maruri Elizalde, Carlos Orbea Soroa, Pilar Gómez Cabanillas, Patricia Bazáes Paredes, Lourdes Zubeldia Gaztañaga, Karmele Elgarresta Larrabide, Salome Aramburu Garate, Olvido López Camarón, Susana Lecuona Regodon, Idoia Iraola Urdangarin, Bakarne Zubeldia Oruezabal, María José Garmendia Ceberio, Olatz Olarte Garmendia, M^a Ángeles Arrondo Begiristain, Petra Gómez Pérez, Jose Miren Álvarez Juaristi.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wolden-Kirk H, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Extraskeletal effects of vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41: 571-94.
2. Blarduni E, Arrospide A, Galar M, Castaño L, Mar J, Grupo GOVIDE. Factors associated with the prevalence of hypovitaminosis D in pregnant women and their newborns. *An Pediatr* 2003. 2019; 91: 96-104.
3. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65: 321-8.
4. Rodríguez-Dehli AC, Riaño-Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J, et al. [Hypovitaminosis D and associated factors in 4-year old children in northern Spain]. *An Pediatr* 2003. 2017; 86: 188-96.
5. Klingberg E, Oleröd G, Konar J, Petzold M, Hammarsten O. Seasonal variations in serum 25-hydroxy vitamin D levels in a Swedish cohort. *Endocrine.* 2015; 49: 800-8.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911-30.
7. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2062-72.
8. Welch TR, Bergstrom WH, Tsang RC. Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr.* 2000; 137: 143-5.
9. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66: S153-64.
10. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1678S-88S.
11. Reichrath J, Zouboulis CC, Vogt T, Holick MF. Targeting the vitamin D endocrine system (VDES) for the management of inflammatory and malignant skin diseases: An historical view and outlook. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016; 17: 405-17.
12. Malouf-Sierra J. ¿Realmente es tan prevalente la deficiencia de vitamina D en España? Situación actual, causas y población de riesgo. *Med Clin Barc.* 2017; 18 Supl 1: 13-7.
13. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 373-8.
14. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. [Severe vitamin D deficiency in children from Punta Arenas, Chile: Influence of nutritional status on the response to supplementation]. *Rev Chil Pediatr.* 2015; 86: 182-8.
15. Martínez Redondo I, De Arriba Muñoz A, Rodríguez Martínez G, Labarta Aizpún J. Deficiencia de Vitamina D en niños aragoneses sanos. *Nutr Hosp.* 2018; 35: 782-8.
16. Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuny O. [Influence of sun exposure and diet to the nutritional status of vitamin D in adolescent Spanish women: the five countries study (OPTIFORD Project)]. *Nutr Hosp.* 2010; 25: 755-62.
17. Orces CH, López Gavilán E. Determinants of vitamin D supplementation among older adults and its effect on 25(OH)D levels according to bone mineral density status. *Nutr Hosp.* 2020; 37: 28-36.
18. Quesada Gómez JM, Calañas Contente A. [The pieces of the «vitamin» D puzzle begin to fit: give it to those who need it]. *Nutr Hosp.* 2020; 37: 4-5.
19. Euskalmet. Niveles de exposición solar en el País Vasco. [Internet]. Agencia vasca de Meteorología. [citado 17 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.euskalmet.euskadi.eus/s075853x/es/meteorologia/meteodat/mapas.apl?e=5>.
20. Eilers S, Bach DQ, Gaber R, Blatt H, Guevara Y, Nitsche K, et al. Accuracy of self-report in assessing Fitzpatrick skin phototypes I through VI. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 1289-94.
21. Bingham SA, Gill C, Welch A, Day K, Cassidy A, Khaw KT, et al. Comparison of dietary assessment methods in nutritional epidemiology: weighed records v. 24 h recalls, food-frequency questionnaires and estimated-diet records. *Br J Nutr.* 1994; 72: 619-43.
22. Straßburg A, Eisinger-Watzl M, Krems C, Roth A, Hoffmann I. Comparison of food consumption and nutrient intake assessed with three dietary assessment methods: results of the German National Nutrition Survey II. *Eur J Nutr.* 2019; 58: 193-210.
23. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. [Vitamin d deficiency among children and adolescents with normal nutritional status]. *Nutr Hosp.* 2015; 32: 1061-6.
24. Departamento de Sanidad. Encuesta de nutrición, 2005: hábitos alimentarios y estado de salud de la población vasca de 4 a 18 años: primeros resultados. *Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2006.*
25. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 53-8.
26. Sahin ON, Serdar M, Serteser M, Unsal I, Ozpinar A. Vitamin D levels and parathyroid hormone variations of children living in a subtropical climate: a data mining study. *Ital J Pediatr.* 2018; 44: 40.
27. Valero Chávez F, Luengo Pérez L, Cubero Juárez J. Adecuación de las peticiones de los niveles de Vitamina D al laboratorio. *Nutr Hosp.* 2016; 33: 581.
28. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018; 44: 51.
29. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier J-C, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children: statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017; 176: 829-31.
30. Golden NH, Abrams SA, Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics.* 2014; 134: e1229-43.
31. López-Sobaler AM, Aparicio A, González-Rodríguez LG, Cuadrado-Soto E, Rubio J, Marcos V, et al. Adequacy of Usual Vitamin and Mineral Intake in Spanish Children and Adolescents: ENALIA Study. *Nutrients.* 2017; 9: 131.
32. Ortega Anta RM, González-Rodríguez LG, Jiménez Ortega AI, Estaire Gómez P, Rodríguez-Rodríguez E, Perea Sánchez JM, et al. [Insufficient intake of vitamin D in Spanish schoolchildren: determinants of the problem and basis for its improvement]. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 1437-43.
33. Paller AS, Hawk JLM, Honig P, Giam YC, Hoath S, Mack MC, et al. New insights about infant and toddler skin: implications for sun protection. *Pediatrics.* 2011; 128: 92-102.
34. Gilaberte Y, Carrasosa JM. Sun protection in children: realities and challenges. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105: 253-62.
35. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 394-415.

Relación genética entre las enfermedades pulmonares de origen ambiental u ocupacional y la osteoporosis: un enfoque bioinformático

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000300005>

Andújar-Vera F¹, García-Fontana C^{1,2,3}, González-Salvatierra S^{1,2,4}, Martínez-Heredia L⁴, Muñoz-Torres M^{1,2,3,4}, García-Fontana B^{1,2,3}

1 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA). Granada (España)

2 Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada (España)

3 CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid (España)

4 Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Granada (España)

Fecha de recepción: 24/06/2021 - Fecha de aceptación: 08/09/2021

Este trabajo ha sido realizado gracias a la Beca FEIOMM Traslacional 2018 otorgada a la Dra. Beatriz García Fontana.

Resumen

Objetivos: Identificación de biomarcadores que relacionan la osteoporosis con enfermedades pulmonares ocupacionales y ambientales.

Material y métodos: Mediante bases de datos de terminología médica unificada se obtuvieron enfermedades relacionadas con enfermedades pulmonares que, junto con la osteoporosis, fueron analizadas en DisGeNET para obtener los genes asociados a cada enfermedad y formar una red de interacción proteína-proteína (PPI) mediante el uso de STRING dentro de Cytoscape. A través de la aplicación de diferentes algoritmos de centralidad utilizando CytoHubba en Cytoscape, se seleccionaron las 5 proteínas de la red con el mayor grado de centralidad.

Resultados: 9 enfermedades fueron incluidas en el grupo de enfermedades pulmonares. Se obtuvieron 2.698 genes asociados a enfermedades pulmonares y a osteoporosis. Los genes vinculados con osteoporosis y con al menos dos de las enfermedades pulmonares incluidas dieron lugar a una red PPI con 152 nodos y 1.378 ejes. Las proteínas con mayor grado de centralidad de la red fueron AKT1, ALB, IL6, TP53 y VEGFA.

Conclusiones: Existe una elevada relación entre la osteoporosis y las enfermedades pulmonares ambientales estudiadas, a través de genes con una implicación dual. Nosotros proponemos cinco genes importantes que vinculan estas enfermedades y que podrían constituir una base coherente para investigaciones más profundas en este campo.

Palabras clave: osteoporosis, calidad del aire, contaminación atmosférica, enfermedad pulmonar, biomarcadores, bioinformática.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la osteoporosis se define como “una enfermedad sistémica del esqueleto que se caracteriza por una masa ósea disminuida y una alteración estructural del tejido óseo que determina una disminución en la resistencia ósea derivando en un incremento importante de la fragilidad y susceptibilidad a las fracturas”¹. Los factores de riesgo clásicos asociados al desarrollo de la osteoporosis son la edad, antecedentes de fractura previa o historial familiar de osteoporosis, y deficiencia estrogénica prolongada en el tiempo².

Por otro lado, uno de los factores de riesgo de mortalidad más importante a nivel poblacional es la contaminación del aire. Las consecuencias derivadas de la contaminación del aire suponen un elevado impacto económico y social. En 2015, los gastos derivados de la

morbimortalidad asociada a contaminación alcanzaron los 21 mil millones de dólares a nivel mundial, y se estima un número de muertes prematuras entre 6 y 9 millones de personas en 2060 debidas a la contaminación de aire exterior³. Se ha demostrado que la contaminación atmosférica tiene un impacto directo en la salud provocando diversos efectos adversos⁴. La relación entre la contaminación del aire y las enfermedades pulmonares ambientales se ha reportado en numerosos estudios^{4,6}. Así mismo, existe una fuerte evidencia científica que relaciona la pobre calidad del aire en distintos entornos laborales con el desarrollo de distintas enfermedades respiratorias^{7,8}.

En los años 80 se publicaron los primeros estudios que ponían de manifiesto una asociación entre calidad del aire y la calidad ósea observándose una incidencia de



Correspondencia: Cristina García Fontana (cgfontana@ugr.es), Manuel Muñoz Torres (mmt@mamuto.es)

fracturas significativamente mayor en personas pertenecientes a áreas urbanas frente a aquellas residentes en áreas rurales⁹⁻¹¹. Desde entonces, los estudios en esta línea han aumentado de forma notable a lo largo de los últimos años determinando que la exposición prolongada a la contaminación del aire está asociada a una disminución de la calidad ósea¹²⁻¹⁴, siendo considerado como un factor de riesgo modificable de osteoporosis y de fracturas¹⁵. Sin embargo, una revisión sistemática publicada recientemente, apunta a la existencia de asociaciones inconsistentes entre la contaminación atmosférica y el riesgo de osteoporosis, que podrían explicarse por la heterogeneidad en las características de los sujetos que participan en los estudios publicados en este sentido¹⁶.

A pesar de que la evidencia científica sugiere la existencia de una relación entre enfermedades pulmonares y osteoporosis, actualmente no se presta especial atención a la calidad del aire como un potencial problema de salud ósea. Considerando el incremento en la contaminación del aire durante los últimos años, es importante profundizar en este tema con el objetivo de conocer las vías cruzadas entre los efectos nocivos de la contaminación del aire y la salud ósea.

En este contexto, la identificación de marcadores genéticos robustos que estén presentes tanto en enfermedades pulmonares ambientales y ocupacionales relacionadas con la contaminación y la calidad del aire, como en enfermedades relacionadas con la calidad ósea, permitirá el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas enfocadas a la población de mayor riesgo. Para este tipo de estudios, la bioinformática juega un importante papel, permitiendo identificar mediante el uso de distintas herramientas y algoritmos, moléculas que pueden actuar como biomarcadores comunes entre distintas patologías. En este sentido, el propósito de este trabajo fue construir y analizar una red de interacciones proteína-proteína relacionando genes implicados en distintas enfermedades pulmonares ambientales y ocupacionales relacionadas con la contaminación y la calidad del aire, con genes asociados a desarrollo de osteoporosis, para identificar biomarcadores comunes en ambas enfermedades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Recopilación de datos

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica para obtener una selección de términos unificados para determinar las enfermedades pulmonares y ocupacionales. Las bases de datos de terminología médica unificada consultadas fueron Unified Medical Language System (UMLS, <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/index.html>) y Medical Subject Headings (MeSH, <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). Posteriormente, cada una de las enfermedades seleccionadas, fueron usadas para determinar los genes asociados a enfermedad (GDA) mediante la utilización de la plataforma DisGeNET (<http://www.disgenet.org/home/>), la cual integra información sobre relación entre genes y enfermedades a partir de varias fuentes de datos públicos y de literatura sobre expresión génica, biomarcadores, asociación entre variantes y enfermedades, polimorfismos de un solo nucleótido y asociaciones de fenotipos clínicos con las enfermedades correspondientes¹⁷.

Selección de genes semilla

Una vez obtenidos tanto los genes asociados a las diferentes enfermedades pulmonares (de origen ambiental u ocupacional) y a la osteoporosis, se realizó un filtrado

inicial seleccionando aquellos genes comunes a osteoporosis y con al menos una de las enfermedades pulmonares enmarcadas dentro de este estudio. En una segunda fase, se seleccionaron aquellos genes vinculados con la osteoporosis y con dos enfermedades pulmonares para generar la red de interacción de proteínas (PPI).

Construcción de redes PPI

Para construir la red PPI de los genes asociados a las enfermedades objeto de estudio, se utilizó la aplicación STRING (versión 1.6.0, released: 8 Sep 2020, <http://apps.cytoscape.org/apps/stringapp>)¹⁸ dentro de la plataforma Cytoscape (versión 3.8.2, <https://cytoscape.org/>)¹⁹. El valor de punto de corte de confianza se estableció en 0,7, considerándose significativas únicamente las interacciones con un valor mayor o igual a 0,7. Las proteínas por debajo de este punto de corte y aquellas sin relación con otras proteínas, fueron descartadas.

Estudio de centralidad e identificación de genes

La obtención de los genes centrales, es decir, aquellos nodos importantes con un elevado número de interacciones hacia otros nodos, fueron seleccionados utilizando el complemento CytoHubba²⁰ en Cytoscape. Se utilizaron cinco métodos de cálculo: Degree, Betweenness, Maximal Clique Centrality (MCC), Bottleneck y Closeness²¹. Los genes comunes derivados de estos seis algoritmos representan genes candidatos clave con importantes funciones reguladoras biológicas.

RESULTADOS

Recopilación de datos

Tras la revisión de términos médicos unificados, fueron seleccionadas las enfermedades incluidas en la tabla 1. Estas se utilizaron para comparar los genes asociados a cada una de ellas con la osteoporosis. No fueron incluidas enfermedades en las que no se hubieran identificado genes asociados a la enfermedad.

Tabla 1. Términos unificados para enfermedades de este estudio y código único de identificación

*SLMU CUI	Término unificado/Patología
C0003165	Antracosis
C0003849	Asbestosis
C0006542	Bisinosis
C0024117	Enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias
C0025500	Mesotelioma
C0029456	Osteoporosis
C0037116	Silicosis
C0206062	Enfermedad pulmonar intersticial
C0264423	Asma ocupacional
C0340092	Neumonitis por hipersensibilidad de tipo estival

*SLMU: sistema de lenguaje médico unificado; CUI: código único de identificación.

Selección de genes semilla

Tras la aplicación de los criterios establecidos para la inclusión de genes en la red PPI, se obtuvieron 157 genes vinculados con osteoporosis y al menos con dos enfermedades pulmonares. La lista completa puede visualizarse en el material suplementario.

Construcción de redes PPI

La red PPI generada incluyó 152 proteínas (nodos) y 1.378 relaciones (ejes). De este conjunto, 12 proteínas fueron descartadas por no estar vinculadas con otras proteínas (figura 1).

Estudio de centralidad e identificación de genes

Se determinaron 10 genes centrales mediante la aplicación CytoHubba a partir de los métodos de centralidad detallados en la tabla 2. A continuación se seleccionaron los 5 genes que aparecían con más frecuencia en los diferentes algoritmos de centralidad (tabla 3), los cuales compartían su presencia en todos los algoritmos utilizados, evidenciando su importancia dentro de la red de interacción construida.

DISCUSIÓN

Cualquier informe anual sobre la calidad del aire revela conclusiones nada halagüeñas. La Organización Mundial de la Salud advierte constantemente sobre el incumplimiento de los estándares recomendados para lograr una calidad de aire saludable. Una pobre calidad del aire tiene una gran repercusión sanitaria llegando a provocar 4,2 millones de muertes prematuras al año en todo el mundo, asociadas principalmente a la exposición a pequeñas partículas con un diámetro menor o igual a 2,5 micrones²². Los principales efectos sobre la salud que tiene la exposición a un entorno con aire de mala calidad o contaminado son conocidos y han sido demostrados científicamente durante muchos años. Entre ellos cabe destacar el cáncer de pulmón, enfermedades respiratorias y cardiovasculares, ictus, etc. Sin embargo, existen otros efectos menos conocidos o con escasa evidencia científica asociada a la falta de estudios en esta área.

Debido al envejecimiento de la población, la osteoporosis es considerada como una de las enfermedades de mayor prevalencia en la población a nivel mundial. Actualmente, la asociación entre una mala calidad del aire y la osteoporosis no está bien definida en la literatura científica, pero comienza a tener una gran importancia debido a la repercusión sanitaria que supone el elevado porcentaje de población que presenta problemas osteoporóticos o baja calidad ósea.

Los resultados de este estudio muestran un conjunto de genes asociados a la presencia tanto de enfermedades pulmonares (derivadas de contaminación ambiental o asociadas a determinadas actividades ocupacionales) como de osteoporosis. Las enfermedades pulmonares son causadas principalmente por una exposición repetida en el tiempo de irritantes químicos, alérgenos o toxinas, pudiendo provocar efectos duraderos en el individuo.

La búsqueda bibliográfica de enfermedades pulmonares de origen ambiental u ocupacional, ofreció un conjunto de enfermedades que, sin estar *a priori* relacionadas con la osteoporosis, podrían compartir uno o varios genes vinculados con procesos osteoporóticos. Así, encontramos la antracosis, una afección pulmonar producida por una exposición e inhalación de polvo con alta concentración en carbón; la asbestosis, en la que el amianto es la

Figura 1. Red de interacción proteína-proteína de genes asociados a las enfermedades pulmonares de este estudio y vinculados con la osteoporosis

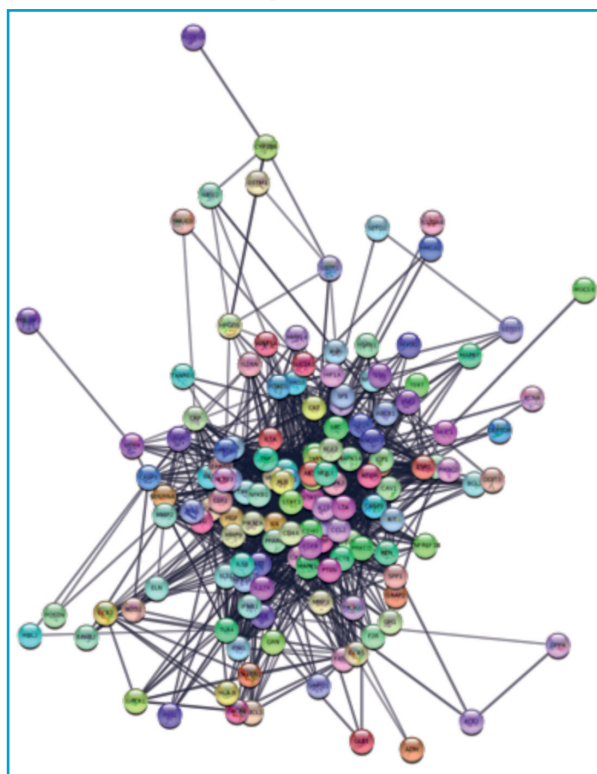


Tabla 2. Ranking de genes de la red biológica según algoritmo de centralidad utilizado

Degree	Betweenness	*MCC	Bottleneck	Closeness
TNF	TNF	TNF	VEGFA	TNF
VEGFA	SRC	VEGFA	AKT1	VEGFA
AKT1	VEGFA	AKT1	HGF	AKT1
MAPK3	AKT1	MAPK3	SPP1	MAPK3
IL6	MAPK3	IL6	IL6	IL6
EGFR	IL6	MAPK8	TP53	MAPK8
TP53	EGFR	TP53	VCAM1	EGFR
CXCL8	TP53	CXCL8	CAT	TP53
ALB	ALB	CCL2	ALB	ALB
STAT3	MAPK1	ALB	MAPK1	STAT3

*MCC: maximal clique centrality.

principal partícula inhalada; la bisinosis, producida por la inhalación del polvo de algodón entre otras partículas de origen vegetal; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), consecuencia de una exposición a largo plazo a irritantes como el aire contaminado, vapores químicos o polvo, entre otros; el mesotelioma, una forma de cáncer específico del mesotelio pulmonar que suele estar relacionado principalmente con la exposición ocu-

Tabla 3. Ranking de genes con más presencia en los algoritmos de centralidad aplicados

Genes	Nombre unificado
AKT1	AKT Serina/Treonina Kinasa 1
ALB	Albumina
IL6	Interleucina 6
TP53	Proteína Tumor P53
VEGFA	Factor de crecimiento del endotelio vascular A

pacional a asbestos; la silicosis, provocada por la inhalación de polvo con partículas de sílice; las enfermedades pulmonares intersticiales, que engloban un conjunto de enfermedades pulmonares la mayoría de las cuales están causadas por cicatrizaciones progresivas del tejido pulmonar debidas a exposiciones prolongadas a sustancias peligrosas (como determinadas sustancias orgánicas, maderas, metales, agentes infecciosos como los virus, fármacos, etc.); el asma ocupacional, producido por la inflamación de las vías respiratorias pulmonares a causa de inhalación de sustancias producidas en el lugar de trabajo como polvo de madera, hongos, y/o sustancias químicas, entre otras y neumonitis por hipersensibilidad, provocada por una exposición a una gran cantidad de partículas orgánicas como hongos o bacterias, lo que provoca una importante respuesta inflamatoria²³.

Este conjunto de enfermedades derivadas de una mala calidad del aire se ha relacionado con la osteoporosis, reflejando una alta relación a nivel genético entre los ambos tipos de enfermedades. Los resultados del presente estudio son consistentes con estudios previos sobre asociación de enfermedades respiratorias con osteoporosis¹²⁻¹⁴. Además, se han obtenido genes especialmente relevantes que podrían considerarse como potenciales marcadores comunes entre enfermedades pulmonares y osteoporóticas.

En la biología de sistemas, el descubrimiento de las principales proteínas y sus correspondientes vías moleculares en enfermedades complejas está en auge gracias a los análisis de redes PPI y análisis de enriquecimiento. El enfoque de biología de sistemas para investigar la biología asociada a enfermedades está revolucionando la comprensión de vías celulares y redes de genes que subyacen a la aparición de enfermedades, facilitando de esta manera el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos y terapias gracias a la identificación de marcadores en la progresión de la enfermedad.

En redes biomoleculares, donde los genes y/o las proteínas son nodos y las interacciones moleculares son los bordes o aristas que interconectan los nodos, la importancia de un nodo se puede medir por el efecto producido en los cambios de función de la red de interacción tras la eliminación de ese nodo. Estos nodos esenciales son los llamados *hubs*. En este estudio se han determinado 5 *hubs* que podrían perturbar de manera consistente la red de interacción y eso podría ocasionar efectos importantes en la aptitud del organismo. Los *hubs* que han sido seleccionados y que relacionan enfermedades pulmonares de origen ambiental u ocupacional con os-

teoporosis son AKT1, ALB, IL6, TP53 y VEGFA, tabla 4. Sin embargo, estudios futuros podrían sugerir nuevos *hubs* que presentan un *score* más bajo en la clasificación realizada en este estudio.

El papel que desempeñan estos *hubs* en los procesos osteoporóticos y en las enfermedades pulmonares es bastante conocido y corrobora la importancia de los genes seleccionados en este trabajo para relacionar las enfermedades objeto de estudio.

En el caso del gen AKT1, que codifica la proteína denominada quinasa AKT1, se encuentra en diversos tipos de células desempeñando funciones importantes en muchas vías de señalización; en el caso de la osteoporosis, AKT1 actúa como regulador negativo de la diferenciación de los osteoblastos y como mediador positivo de la osteoclastogénesis. Se considera por tanto, un potencial objetivo como diana terapéutica para mejorar la diferenciación de osteoblastos y formación de masa ósea limitando al mismo tiempo el desarrollo de los osteoclastos y la resorción ósea^{24,25}. Esta proteína también tiene implicación a nivel pulmonar, participando en la aparición y progresión de fibrosis pulmonar, al promover la diferenciación de los miofibroblastos y la deposición de proteínas en el espacio extracelular y por otra parte, a través de la regulación de TSP1. Debido a esto, AKT1 ha sido propuesta como biomarcador de la enfermedad pulmonar intersticial²⁶, de manera que el uso de inhibidores de AKT1 como triciribine, se plantea como potencial estrategia terapéutica para el tratamiento de estas enfermedades. Estos datos corroboran su papel dual en ambas patologías.

Por otra parte, se identificó el gen ALB que codifica la albúmina. Los bajos niveles de esta proteína se han asociado a un mayor riesgo de fracturas debido a una baja densidad mineral ósea (DMO), existiendo una correlación positiva entre la albúmina sérica y la DMO^{27,28}. En relación a enfermedades pulmonares, se ha mostrado una asociación entre albúmina y enfermedad pulmonar intersticial, observándose niveles significativamente inferiores de albúmina en pacientes afectados con enfermedad pulmonar intersticial²⁹.

La interleucina 6 codificada por el gen IL6, se considera un factor clave de la osteoporosis postmenopáusica debido a su capacidad para activar los osteoclastos e inducir la reabsorción ósea³⁰. Además, ha sido identificada como objetivo prometedor para el tratamiento osteoporótico debido a su papel fundamental como inhibidor de la osteogénesis y como predictor de la pérdida de masa ósea^{31,32}. En relación a enfermedades pulmonares, podemos destacar estudios que correlacionan la sobreexpresión de IL6 con EPOC^{33,34}, aunque existen otros que apuntan en sentido contrario³⁵. Con respecto a silicosis, existen varios estudios que muestran niveles aumentados de esta citoquina desde estados tempranos de la enfermedad siendo considerado como un potencial biomarcador para el diagnóstico precoz y el tratamiento de los pacientes con silicosis³⁶. Así mismo, existen estudios que relacionan el aumento de niveles de IL6 con el desarrollo de antracosis. En este sentido, varios estudios muestran una asociación de ciertos polimorfismos de IL6 con el desarrollo de antracosis y/o antrosilicosis así como con efectos genotóxicos asociados^{37,38}.

Con respecto a la proteína tumoral p53, codificada por el gen TP53, existen varios estudios que la relacionan tanto con osteoporosis como con distintas enfermedades pulmonares. En este contexto, varios estudios muestran

que los niveles séricos aumentados de p53 se asocian con una disminución de masa ósea, y la supresión de p53 revierte parcialmente la disminución de la DMO *in vitro* e *in vivo*³⁹. En el caso de enfermedades pulmonares, juega un papel protagonista en el desarrollo de EPOC, observándose niveles incrementados de esta proteína en pacientes afectados⁴⁰. Así mismo, se ha observado una asociación entre p53 y mesotelioma⁴¹. En este sentido, se ha reportado que aproximadamente el 15% de pacientes afectados con mesotelioma presenta algún tipo de mutación en el gen TP53. Del mismo modo, se ha observado que aproximadamente en el 25% de mesoteliomas humanos existen co-delecciones de los genes TP53 junto con PTEN y/o CDKN2A/p14ARF, asociándose las pérdidas cooperativas de estos genes con el desarrollo de una proporción significativa de estas neoplasias agresivas⁴². Estos hallazgos pueden dar lugar al establecimiento de estrategias terapéuticas adecuadas para el tratamiento conjunto de ambos tipos de enfermedades.

Por último, el gen VEGFA que codifica el factor de crecimiento endotelial vascular A se sabe que tiene un papel importante en la biología del hueso participando en la osificación endocondral. Además, VEGFA se expresa a niveles elevados en los precursores de los osteoblastos y puede estimular la diferenciación osteogénica en varios tipos de células⁴³. Por otra parte, se ha observado que niveles disminuidos de VEGFA se asocian con osteoporosis mediante un mecanismo intracelular mediado posiblemente por la regulación del factor de transcripción RUNX2, habiéndose llegado a considerar como objetivo terapéutico de la enfermedad⁴⁴. Este gen también ha mostrado una actividad relevante en enfermedades pulmonares, siendo un factor de crecimiento autocrino en el mesotelioma y un potente mitógeno para las células mesoteliales⁴⁵. VEGFA está implicado en la angiogénesis y estimula la neovascularización de los tumores. En el mesotelioma maligno se han detectado niveles elevados de VEGFA y de su receptor mediante inmunohistoquímica^{46,47} y se han correlacionado con la densidad de microvasos, el aumento de la necrosis tumoral y una peor supervivencia⁴⁸. En este sentido, fármacos di-

Tabla 4. Genes con alta puntuación en centralidad asociados a las patologías pulmonares utilizadas en este estudio

Genes	Nombre unificado
AKT1	^a EPOC, Mesotelioma, Silicosis, ^b EPI
ALB	EPOC, EPI
IL6	EPOC, Mesotelioma, Silicosis, EPI, Antracosis
TP53	EPOC, Mesotelioma, Silicosis, EPI
VEGFA	EPOC, Mesotelioma, EPI

^aEPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica ; ^bEPI: enfermedad pulmonar intersticial.

rigidos al bloqueo de VEGFA, como el bevacizumab, han demostrado recientemente su eficacia en el tratamiento del mesotelioma⁴⁹.

A pesar de la cantidad de información del papel de estos genes en determinadas enfermedades tanto pulmonares como osteoporóticas, hay pocos estudios que relacionen ambos tipos de enfermedades siendo necesario, por tanto, profundizar en estos aspectos con objeto de identificar posibles dianas terapéuticas comunes. La asociación entre enfermedades pulmonares (desencadenadas por contaminación atmosférica o por una mala calidad del aire en entornos laborales) y calidad ósea podría abrir la puerta al diseño de estrategias conductuales orientadas a la modificación del estilo de vida que implique una mejoría en la salud ósea. Por otra parte, es importante considerar a la población con algún tipo de enfermedad pulmonar, como población de riesgo de fragilidad ósea. Por todo ello, el conocimiento que aporta este tipo de estudios revela la importancia de estudiar la DMO en personas con enfermedades pulmonares para establecer medidas terapéuticas y preventivas tempranas con el objeto de reducir el riesgo de fracturas en esta población vulnerable.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*; 1993; 94: 646-650.
2. Guía práctica del manejo de la osteoporosis y prevención de la fractura por fragilidad en At. Primaria. <https://www.semg.es/index.php/manuales-y-libros-semg/114-guia-practica-del-manejo-de-la-osteoporosis-y-prevencion-de-la-fractura-por-fragilidad-en-at-primaria>.
3. The Economic consequences of outdoor air pollution | READ online. OECD iLibrary https://read.oecd-ilibrary.org/environment/the-economic-consequences-of-outdoor-air-pollution_9789264257474-en.
4. Nakao M, Ishihara Y, Kim C-H, Hyun I-G. The impact of air pollution, including Asian sand dust, on respiratory symptoms and health-related quality of life in outpatients with chronic respiratory disease in Korea: A panel study. *J Prev Med Public Health Yeungbuk Univ* 2018; 51: 130-139.
5. Cazzola Gatti R. Why we will continue to lose our battle with cancers if we do not stop their triggers from environmental pollution. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 6107.
6. Waidyatillake NT, Campbell PT, Vicendese D, Dharmage SC, Curto A, Stevenson M. Particulate matter and premature mortality: A bayesian meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 7655.
7. Lemen RA, Landrigan PJ. Sailors and the Risk of Asbestos-Related Cancer. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 8417.
8. Moon J, Yoo H. Misdiagnosis in occupational and environmental medicine: a scoping review. *J Occup Med Toxicol Lond Eng* 2021; 16: 33.
9. Falch JA, Ilebakk H, Slungaard U. Epidemiology of hip fractures in Norway. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 12-16.
10. Jónsson B, Gärdsell P, Johnell O, Sernbo I, Gullberg B. Life-style and different fracture prevalence: A cross-sectional comparative population-based study. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 425-433.
11. Sernbo I, Johnell O, Andersson T. Differences in the incidence of hip fracture. Comparison of an urban and a rural population in southern Sweden. *Acta Orthop Scand* 1988; 59: 382-385.
12. Prada D, López G, Solleiro-Villavicencio H, García-Cuellar C, Baccarelli AA. Molecular and cellular mechanisms linking air pollution and bone damage. *Environ Res* 2020; 185: 109465.
13. Ranzani OT, Milà C, Kulkarni B, Kinra S, Tonne C. Association of Ambient and Household Air Pollution With Bone Mineral Content Among Adults in Peri-urban South India. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e1918504.
14. Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Hwang BF, Chen CY, et al. Exposure to air pollution increases the risk of osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e733.
15. Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Hwang BF, Chen CY, et al. Exposure to air pollution increases the risk of osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e733.
16. Pang KL, Ekeuku SO, Chin KY. Particulate air pollution and osteoporosis: A systematic review. *Risk Manag Healthc Policy* 2021; 14: 2715-2732.
17. Piñero J, Queralt-Rosinach N, Gutiérrez-Sacristán A, Deu-Pons J, Centeno E, García-García J, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: D833-D839.
18. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: D607-D613.
19. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* 2003; 13: 2498-2504.
20. Chen SH, Chin CH, Wu HH, Ho CW, Ko MT, Lin CY. Cyto-Hubba: a cytoscape plug-in for hub object analysis in network biology. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.800.333&rep=rep1&type=pdf>.
21. Chaudhary R, Balhara M, Jangir DK, Dangi M, Dangi M, Chhillar AK. In silico protein interaction network analysis of virulence proteins associated with invasive Aspergillosis for drug discovery. *Curr Top Med Chem* 2019; 19: 146-155.
22. Calidad del aire ambiente (exterior) y salud. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
23. MedlinePlus - Health Information from the National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/>.
24. Mukherjee A, Rotwein P. Selective signaling by Akt1 controls osteoblast differentiation and osteoblast-mediated osteoclast development. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 490-500.
25. Zhang Y, Wang N, Ma J, Chen XC, Li Z, Zhao W. Expression profile analysis of new candidate genes for the therapy of primary osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 433-440.
26. Abdalla M, Sabbineni H, Prakash R, Ergul A, Fagan SC, Somanath PR. The Akt inhibitor, triciribine, ameliorates chronic hypoxia-induced vascular pruning and TGFβ-induced pulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4173-4188.
27. Kunutsor SK, Voutilainen A, Whitehouse MR, Seidu S, Kauhanen J, Blom AW, et al. Serum albumin and future risk of hip, humeral, and wrist fractures in caucasian men: New findings from a prospective cohort study. *Med Princ Pract* 2019; 28: 401-409.
28. Kim NH, Oh HJ, Park EJ, Kim DH, Choi JS. Serum albumin and bone mineral density in healthy men above 30 years old. *Korean J Fam Pr* 2013; 3: 331-337.
29. Zhao R, Wang Y, Zhou W, Guo J, He M, Li P, et al. Associated factors with interstitial lung disease and health-related quality of life in Chinese patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 483-489.
30. IL-6 contributes to the defective osteogenesis of bone marrow stromal cells from the vertebral body of the glucocorticoid-induced osteoporotic mouse - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128729/>.
31. Li X, Zhou Z, Zhang Y, Yang H. IL-6 contributes to the defective osteogenesis of bone marrow stromal cells from the vertebral body of the glucocorticoid-induced osteoporotic mouse. *PLoS ONE* 2016; 11: e0154677.
32. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2032-2042.
33. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210-215.
34. Kleniewska A, Walusiak-Skorupa J, Piotrowski W, Nowakowska-Świrta E, Wiszniewska M. Comparison of biomarkers in serum and induced sputum of patients with occupational asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Occup Health* 2016; 58: 333-339.
35. Nuñez B, Sauleda J, García-Aymerich J, Noguera A, Monsó E, Gómez F, et al. Lack of correlation between pulmonary and systemic inflammation markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A simultaneous, two-compartmental analysis. *Arch Bronconeumol* 2016; 52: 361-367.
36. Shao Q, Zhao J. [Analysis of systemic cytokine levels in silicosis complicated with pulmonary infection]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi Chin. J Ind Hyg Occup Dis* 2021; 39: 133-136.
37. Volobaev VP, Larionov AV, Kalyuzhnaya EE, Serdyukova ES, Yakovleva S, Druzhinin VG, et al. Associations of polymorphisms in the cytokine genes IL1β (rs16944), IL6 (rs1800795), IL12b (rs3212227) and growth factor VEGFA (rs2010963) with anthracosis in coal miners in Russia and related genotoxic effects. *Mutagenesis* 2018; 33: 129-135.
38. Zhai R, Liu G, Yang C, Huang C, Wu C, Christiani DC. The G to C polymorphism at -174 of the interleukin-6 gene is rare in a Southern Chinese po-

- pulation. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 699-701.
39. Yu T, You X, Zhou H, Kang A, He W, Li Z, et al. p53 plays a central role in the development of osteoporosis. *Aging* 2020; 12: 10473-10487.
40. Gu C, Li Y, Liu J, Ying X, Liu Y, Yan J, et al. LncRNA-mediated SIRT1/FoxO3a and SIRT1/p53 signaling pathways regulate type II alveolar epithelial cell senescence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol Med Rep* 2017; 15: 3129-3134.
41. Sementino E, Menges CW, Kadariya Y, Peri S, Xu J, Liu Z, et al. Inactivation of Tp53 and Pten drives rapid development of pleural and peritoneal malignant mesotheliomas. *J Cell Physiol* 2018; 233: 8952-8961.
42. Sementino E, Menges CW, Kadariya Y, Peri S, Xu J, Liu Z, et al. Inactivation of Tp53 and Pten drives rapid development of pleural and peritoneal malignant mesotheliomas. *J Cell Physiol* 2018; 233: 8952-8961.
43. Fuchs S, Dohle E, Kirkpatrick CJ. Chapter twenty-two - sonic hedgehog-mediated synergistic effects guiding angiogenesis and osteogenesis. In *Vitamins & Hormones* (ed. Litwack, G.) vol. 88 491-506. Academic Press, 2012.
44. Prockop DJ. New Targets for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2353-2354.
45. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, Reck M, Tsao AS, van Meerbeeck J, et al. LUME-meso: Design and rationale of the phase III part of a placebo-controlled study of nintedanib and pemetrexed/cisplatin followed by maintenance nintedanib in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2017; 18: 589-593.
46. Demirag F, Ünsal E, Yilmaz A, Çağlar A. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, tumor necrosis, and mitotic activity index in malignant pleural mesothelioma. *Chest* 2005; 128: 3382-3387.
47. Ohta Y, Shridhar V, Bright RK, Kalemkerian GP, Du W, Carbone M, et al. VEGF and VEGF type C play an important role in angiogenesis and lymphangiogenesis in human malignant mesothelioma tumours. *Br J Cancer* 1999; 81: 54-61.
48. Edwards JG, Swinson DEB, Jones JL, Muller S, Waller DA, O'Byrne KJ. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest* 2003; 124: 1916-1923.
49. Chia PL, Russell P, Asadi K, Thapa B, Gebiski V, Murone C, et al. Analysis of angiogenic and stromal biomarkers in a large malignant mesothelioma cohort. *Lung Cancer Amst Neth* 2020; 150: 1-8.

Fuerza muscular como predictora de fragilidad ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000300006>

Hayón-Ponce M¹, García-Fontana B^{1,2,3}, Avilés-Pérez MD^{1,2}, González-Salvatierra S^{2,4}, Moratalla-Aranda E^{2,5}, Muñoz-Torres M^{1,2,3,6}

¹ Unidad de Metabolismo Óseo, Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada (España)

² Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA) (España)

³ CIBERFES, Instituto de Salud Carlos III. Madrid (España)

⁴ Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO). Granada (España)

⁵ Medicina Nuclear. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada (España)

⁶ Departamento de Medicina. Universidad de Granada (España)

Fecha de recepción: 06/09/2021 - Fecha de aceptación: 20/10/2021

Trabajo remitido como prestación por una beca de investigación clínica FEIOMM 2018.

Resumen

Introducción: La mayoría de estudios han puesto de manifiesto una disminución de la función y fuerza muscular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sin embargo, la relación entre la función muscular y la salud ósea en los pacientes con DM2 no está bien definida.

Objetivo: El objetivo del estudio fue analizar la relación entre la fuerza muscular y la fragilidad ósea en pacientes con DM2.

Material y métodos: Estudio observacional transversal. Se incluyeron un total de 60 pacientes con DM2 (60% varones y 40% mujeres postmenopáusicas) con una edad entre 49-85 años. Se estudiaron variables demográficas, antropométricas, clínicas y bioquímicas. Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL), cuello femoral y cadera total mediante DXA (Hologic QDR 4500), y los valores de TBS (TBS iNsite Software, versión 3.0.2.0, Medimaps, Merignac, France). La fuerza de la mano (kg/cm²) se midió con un dinamómetro hidráulico manual Jamar[®] (5030j1; jackson, MI). Para evaluar el nivel de movilidad y el riesgo de caídas, se realizó el test *Time Up and Go*. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (SPSS, inc, v 25.0).

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 66,3±8,3 años. La HbA1c media fue de 7,7±1,1%, observándose un inadecuado control glucémico (HbA1c >7,5%) en el 73,3% de los pacientes. El 91,7% de las mujeres y el 77,8% de los varones presentaron baja fuerza muscular. El 41,7% de mujeres y el 25% de varones presentaron un riesgo elevado de caídas. Los sujetos con baja fuerza de prensión manual y los que tenían riesgo de caídas elevado presentaron valores significativamente menores de TBS que los que tenían mayor fuerza de la mano (0,99±0,17 vs 1,12±0,15; *p*=0,03) y bajo riesgo de caídas (0,94±0,13 vs 1,04±0,19; *p*=0,02). Los pacientes con TBS normal y parcialmente degradado tenían mayor fuerza de agarre manual que los sujetos con TBS degradado (*p*=0,031). La fuerza de la mano se asoció positivamente con TBS (*p*<0,05) independientemente de la edad, perímetro de cintura, niveles de 25OH vitamina D y DMO en CL. No hubo diferencias significativas en la fuerza de agarre manual en función de los valores de DMO.

Conclusión: Nuestro estudio muestra que la reducción de la fuerza muscular puede estar relacionada con el deterioro de la microarquitectura ósea determinada por TBS en pacientes con DM2.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, fuerza de la mano, fragilidad ósea, *Trabecular bone score*, densitometría ósea.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la osteoporosis son enfermedades de alta prevalencia debido al envejecimiento de la población que se asocian a un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad que aumentan de forma sustancial la morbilidad y mortalidad de la población¹. Recientemente, la sarcopenia, definida como la debilidad muscular relacionada con el envejecimiento, ha sido reconocida como una complicación de la DM2 que con frecuencia aumenta la fragilidad de estos pacientes^{2,3}.

El sistema músculoesquelético está estrechamente relacionado, tanto por su conexión física como por su regulación a través de múltiples elementos comunes. Aunque se ha observado que el músculo puede ejercer una influencia sobre el hueso a través del sistema neuroendocrino y las fuerzas mecánicas, su relación es compleja y no del todo bien conocida⁴. Muchos estudios han evidenciado un vínculo entre sarcopenia y osteoporosis, pero los resultados son inconsistentes debido a la variabilidad en los criterios de diagnóstico y a la divergencia de los métodos de evaluación para la sarcopenia y la osteoporosis.



Correspondencia: Beatriz García Fontana (bgfontana@fibao.es)

La mayoría de los estudios se han centrado en la evaluación de la relación entre la masa muscular y la densidad mineral ósea (DMO), mientras que sólo unos pocos han evaluado el efecto de la sarcopenia sobre la calidad ósea^{5,6}. Sin embargo, alrededor de dos tercios de los pacientes con fracturas no tienen osteoporosis definida por los valores de DMO⁷. Los pacientes con DM2 presentan un incremento del riesgo de fractura a pesar de tener una DMO conservada o incluso aumentada¹. Estos resultados sugirieron que la DMO por sí sola es insuficiente para evaluar la resistencia ósea y estimar el riesgo de fractura.

Trabecular bone score (TBS) es un método de valoración de la microarquitectura del hueso trabecular mediante la aplicación del software (TBS iNsight Software, Medimaps, Merignac, France). Se trata de una técnica de aplicación sencilla que permite analizar la microestructura del hueso trabecular sobre imágenes de exploraciones DXA de columna lumbar con un nuevo enfoque tecnológico sobre la variación de textura de imagen⁸. Los estudios realizados hasta la fecha han puesto de manifiesto que la determinación del TBS puede predecir el riesgo de fractura de manera independiente y complementaria a la DMO tanto en población general⁹ como en pacientes con DM2¹⁰.

La sarcopenia fue definida por primera vez por Rosenberg IH en 1988 como una pérdida de masa y función muscular relacionada con el envejecimiento¹¹. El estado previo a la sarcopenia es la "dinapenia", definida por Clark BC y Manini TM como una disminución de la fuerza muscular relacionada con el envejecimiento antes de la reducción de la masa muscular¹², determinándose a través de la evaluación de la fuerza de extensión de la rodilla y la fuerza de prensión manual.

Nuestro objetivo fue investigar la relación entre los componentes de la dinapenia determinada por la fuerza de la mano, y la fragilidad ósea determinada por la DMO y la microarquitectura ósea medidas por DXA y TBS en sujetos con DM2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Se realizó un estudio observacional transversal en el que se incluyeron 60 pacientes con DM2 (60% varones y 40% mujeres postmenopáusicas) de entre 49 y 85 años, reclutados de forma consecutiva de 2016 a 2018 en el área de referencia del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada.

Los criterios de exclusión recogían la presencia de otras condiciones que alteran el metabolismo óseo como el diagnóstico de enfermedad metabólica ósea no osteoporótica, enfermedades crónicas, como la artritis reumatoide, enfermedades crónicas hepáticas y renales y enfermedades neoplásicas activas, así como terapia hormonal sustitutiva, terapia con glucocorticoides o tratamiento antiosteoporótico.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de acuerdo con el código de ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos de estudio.

Evaluación clínica

A todos los pacientes se les midió la altura, el peso y el perímetro de cintura (PC). El índice de masa corporal (IMC) se calculó como peso (kg)/altura (m²).

El porcentaje de grasa corporal total se estimó mediante una ecuación lineal antropométrica llamada masa grasa relativa (RFM) aplicando la siguiente ecuación: $64 - (20 \times \text{altura} / \text{circunferencia de la cintura}) + (12 \times \text{sexo})$; sexo = 0 para hombres y 1 para mujeres¹³.

La fuerza de prensión manual (kg/cm²) se midió con un dinamómetro manual hidráulico Jamar® (5030j1; Jackson, MI) tres veces para cada mano con el paciente sentado y el brazo apoyado en una mesa sosteniendo el dinamómetro en posición vertical¹⁴, empleando el valor medio de estas medidas para representar la fuerza de la mano. Unos valores de fuerza de prensión manual <27 kg (hombres) y <16 kg (mujeres) se definieron como baja fuerza muscular¹⁵.

Para evaluar el nivel de movilidad y el riesgo de caídas, se realizó el test *Time Up and Go* (TUG), que determina el tiempo necesario para levantarse de una silla, caminar hasta una marca situada a 3 metros, darse la vuelta y sentarse nuevamente en la silla. Una puntuación inferior a 12 segundos se definió como bajo riesgo de caída y superior a 12 segundos, como riesgo de caída elevado¹⁶.

Los participantes completaron cuestionarios de salud específicos, que incluían su historia clínica, tratamiento farmacológico, consumo de tabaco y alcohol y nivel de actividad física.

Determinaciones bioquímicas

Se recogieron muestras de sangre de todos los pacientes por la mañana tras 8 horas de ayuno nocturno.

Los niveles séricos de albúmina, calcio, fósforo, creatinina, fosfatasa alcalina, insulina, glucosa plasmática en ayunas, albúmina y perfil de lípidos (niveles de triglicéridos y colesterol (lipoproteínas de alta y baja densidad)) se midieron mediante métodos bioquímicos estándar.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución (ADAMS A1c, HA-8160; Menarini, Florencia, Italia) y se expresó como porcentaje.

Densitometría ósea y TBS

La DMO (gramos/cm²) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) se determinó mediante un densitómetro Hologic QDR 4500 (Whatman, MA) con un coeficiente de variación de 1,70%, 1,80% y 1,50% para CL, CF y CT, respectivamente. El diagnóstico de osteoporosis se realizó utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud¹⁷.

El TBS se midió en CL utilizando el software TBS iNsight versión 3.0.2.0 (Medimaps, Merignac, Francia) con un coeficiente de variación de 1,82%. La clasificación de la microarquitectura ósea se basó en los siguientes rangos de TBS: TBS mayor o igual a 1,31 correspondió a microarquitectura normal, TBS entre 1,23 y 1,31 se definió como microarquitectura parcialmente degradada y TBS igual o inferior a 1,23 como microarquitectura degradada¹⁸.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DS), mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Se analizó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La diferencia entre variables continuas se determinó mediante la

prueba t de Student. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para comparar las variables categóricas. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para evaluar las relaciones lineales. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. Se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple para probar la asociación entre TBS y las variables que influyen en la calidad ósea, ajustado por otros posibles factores de confusión. Se consideraron significativos valores de $p < 0,10$.

El análisis estadístico se realizó mediante programa estadístico SPSS (versión 25.0; SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características de los sujetos del estudio según sexo. El consumo de tabaco y alcohol, así como la enfermedad cardiovascular y el tiempo de evolución de la DM2 fue mayor en hombres que en mujeres mientras que las mujeres presentaron cifras más elevadas de colesterol total y colesterol LDL. Los varones presentaron valores más bajos de RFM y mayores de fuerza de la mano y de DMO en CL y TBS que las mujeres.

El 91,7% de las mujeres y el 77,8% de los varones presentaron baja fuerza muscular. La prevalencia de baja fuerza muscular se analizó por grupo de edad, cuartiles de IMC y PC (figura 1). Cuando se evaluó la prevalencia de dinapenia por grupo de edad, observamos un incremento progresivo con la edad (figura 1a). La prevalencia de baja fuerza de prensión manual fue mayor en el primer y cuarto cuartil de IMC. La prevalencia de baja fuerza muscular por cuartiles de PC se muestra en la figura 1c, el grupo del cuarto cuartil fue el que mostró mayor prevalencia de baja fuerza de prensión manual.

Según los resultados obtenidos en el test TUG, el 25% de varones y 41,7% de mujeres presentaron un riesgo elevado de caídas. Los pacientes con riesgo de caídas elevado mostraron valores de fuerza de la mano significativamente menores que los que tenían bajo riesgo de caídas ($13,8 \pm 7,4$ vs $18,7 \pm 8,1$; $p = 0,027$).

El 81,7% de los pacientes con DM2 tenían una microarquitectura degradada (TBS $\leq 1,23$), el 13,3% tenía microarquitectura parcialmente degradada (TBS entre 1,23 y 1,31) y el 5% presentó valores normales de TBS (TBS $\geq 1,31$). Según los valores de DMO en CL, el 3,7% de los pacientes se clasificó en el rango de osteoporosis (T-score $\leq 2,5$), el 37% en el de osteopenia y el 59,3% tenía una DMO en CL normal. Los sujetos con TBS normal y parcialmente degradado presentaron mayor fuerza de prensión manual que los sujetos con TBS degradado ($p = 0,031$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la fuerza de prensión manual entre los sujetos con osteopenia/osteoporosis frente a los que tenían DMO normal.

La evolución media de la DM2 fue de $14,9 \pm 8,7$ años con un inadecuado control glucémico en el 73,3% de los pacientes. Los pacientes con elevado riesgo de caídas presentaban mayor tiempo de evolución de la DM2 que los que tenían bajo riesgo de caídas ($18,1 \pm 8,9$ vs $13,1 \pm 8,1$ $p = 0,037$). Los pacientes con un adecuado control metabólico (HbA1c $< 7,5\%$) mostraron mayor fuerza de la mano, aunque no se observaron diferencias significativas con respecto al grupo con peor control metabólico. No se observó una asociación significativa entre el tratamiento con insulina (66,7%) y el riesgo de caídas o la presencia de fracturas.

El análisis de correlación simple mostró una asociación positiva significativa del peso con la DMO en CL ($r = 0,372$; $p < 0,01$), CF ($r = 0,430$; $p < 0,01$) y CT ($r = 0,547$; $p < 0,01$) y negativa con TBS ($r = -0,369$; $p < 0,01$). Tanto el PC como el IMC se asociaron significativamente con DMO en CT (positiva) ($r = 0,464$; $p < 0,01$) y ($r = 0,418$; $p < 0,01$), respectivamente y con TBS (negativa) ($r = -0,402$; $p < 0,01$) y ($r = -0,624$; $p < 0,001$). La RFM se correlacionó negativamente con TBS tanto en varones ($r = -0,620$; $p < 0,001$) como en mujeres ($r = -0,410$; $p < 0,05$) mientras que la fuerza de la mano se asoció positivamente con TBS ($r = 0,326$; $p < 0,05$). Aunque no observamos correlación significativa entre IMC, PC y RFM con la fuerza de prensión manual, si encontramos una disminución progresiva significativa de la fuerza de prensión de la mano con el aumento de los cuartiles de RFM ($p < 0,001$) (figura 2).

Dada la relación significativa entre la calidad ósea medida por TBS y la fuerza de prensión manual, se realizó un análisis de subgrupos de fuerza de prensión manual. Los sujetos con baja fuerza de prensión manual tenían valores significativamente menores de TBS que los que tenían mayor fuerza de la mano ($0,99 \pm 0,17$ vs $1,12 \pm 0,15$; $p = 0,03$). Aunque no hubo correlación significativa entre el test TUG y TBS, también se observaron valores más bajos de TBS en los sujetos que tenían riesgo de caídas elevado frente a los de bajo riesgo de caídas ($0,94 \pm 0,13$ vs $1,04 \pm 0,19$; $p = 0,02$) (figura 3). No hubo diferencias significativas en los valores de DMO en ambos grupos. Como se muestra en la figura 4a, los valores medios de fuerza de prensión manual mostraron una disminución progresiva según las categorías de TBS. Además, el porcentaje de pacientes que presentaban TBS degradado (TBS $< 1,23$) mostró una tendencia decreciente con el aumento de los cuartiles de fuerza de prensión manual (figura 4b).

Para determinar las variables que influyen en el TBS (variable dependiente) se realizó un análisis de regresión lineal múltiple ajustando por el efecto de la edad, PC, fuerza de prensión manual, niveles de 25(OH) vitamina D y DMO en CL. Nuestros resultados mostraron que el PC ($B = -0,491$, $[-0,013$ -/ - $0,004]$, $p = 0,001$) afectan negativamente los valores de TBS mientras que la fuerza de prensión manual ($B = 0,284$, $[0,000$ - $0,013]$, $p = 0,038$) ejerce un efecto positivo sobre la microarquitectura ósea determinada por TBS.

DISCUSIÓN

La pérdida de masa y fuerza muscular, denominada sarcopenia y dinapenia respectivamente, se ha reconocido recientemente como una complicación asociada a la diabetes mellitus³. Mori, *et al.* observaron que la tasa de prevalencia de dinapenia fue mayor que la sarcopenia en pacientes con DM2¹⁹. El Grupo de trabajo europeo sobre la sarcopenia en las personas mayores (EWGSOP)¹⁵ y el Grupo de Trabajo Asiático de Sarcopenia (AWGS)²⁰ consideran la fuerza de prensión de la mano como un método simple que predice de forma fiable el deterioro de la fuerza muscular. La prevalencia de sarcopenia en la DM2 varía entre el 5% y el 50% en los diferentes estudios realizados hasta la fecha²¹. En un meta-análisis publicado recientemente, se observó que los pacientes con DM2 tenían menor fuerza muscular que los pacientes no diabéticos, a pesar de no haber diferencia en la masa muscular²², en nuestro estudio la prevalencia de baja fuerza muscular fue del 83,3%.

Tabla 1. Características demográficas y variables clínicas

	Total (n=60)	Varón (n=36)	Mujer (n=24)	p
Edad (años)	66,35±8,09	66,19±7,62	66,58±8,92	0,857
Peso (Kg)	83,89±13,06	86,37±10,68	80,18±15,50	0,072
Talla (cm)	165,09±8,25	169,54±6,32	158,42±6,03	<0,001*
IMC (kg/m ²)	30,80±4,60	30,11±3,95	31,86±5,36	0,152
PC (cm)	103,83±11,44	104,60±9,42	102,95±13,58	0,635
RFM (%)	69,28±6,06	63,67±0,03	75,69±0,04	<0,001*
Fumador (%)	56,7	75,0	29,2	<0,001*
Alcohol (%)	23,3	33,3	8,3	0,025*
Sedentarismo (%)	11,8	13,9	4,5	0,163
HTA (%)	83,3	86,1	79,2	0,480
Dislipemia (%)	88,3	88,9	87,5	0,870
Sobrepeso/Obesidad (%)	86,7	88,9	83,4	0,535
Enfermedad cardiovascular (%)	45,0	63,9	16,7	<0,001*
Complicaciones microvasculares (%)	33,3	41,7	20,8	0,094
Caídas (%)	30,0	25,0	37,5	0,301
Fracturas (%)	13,3	11,1	16,7	0,535
Glucosa basal (mg/dl)	147,97±52,27	144,08±51,03	153,79±54,66	0,486
HbA1c (%)	7,70±1,13	7,64±1,24	7,79±0,96	0,612
Tiempo evolución DM2 (años)	14,93±8,68	16,81±9,21	12,13±7,10	0,031*
Colesterol total (mg/dl)	162,65±44,06	150,33±39,06	181,13±45,44	0,007*
HDLc (mg/dl)	45,35±12,19	42,14±10,36	50,17±13,33	0,054
LDLc (mg/dl)	87,83±36,84	80,36±32,66	99,04±40,48	0,01*
Triglicéridos (mg/dl)	155,02±74,55	146,61±71,84	167,63±78,26	0,289
Fuerza de la mano (Kg)	17,29±8,12	22,50±5,62	9,47±3,82	<0,001*
TUG (s)	11,74±4,35	10,39±2,75	13,70±5,45	0,01*
DMO_CL (gr/cm ²)	1,07±0,22	1,12±0,23	0,99±0,16	0,032*
DMO_CF (gr/cm ²)	0,82±0,15	0,84±0,14	0,78±0,17	0,157
DMO_CT (gr/cm ²)	1,04±0,17	1,07±0,17	0,99±0,18	0,082
TBS	1,01±0,18	1,06±0,17	0,94±0,17	0,012*

RFM: masa grasa relativa; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro de cintura; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HOMA2-IR: índice de resistencia a la insulina; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TUG: *test Time Up and Go*; TBS: *Trabecular bone score*; DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; CT: cadera total; DS: desviación estándar. Las variables continuas se expresan como media ± DS. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Se determinaron los valores de p utilizando la prueba t de Student para variables continuas y la prueba de Chi-cuadrado para variables categóricas.*Nivel de significación <0,05.

Al analizar la prevalencia de baja fuerza de presión de la mano, observamos una disminución progresiva con el aumento de la edad. No es sorprendente que el aumento de la edad represente un factor de riesgo de baja fuerza muscular en la DM2, así como en la población general, debido a la disminución relacionada con la edad en la masa y fuerza muscular. No obstante, sería interesante conocer si el factor edad podría ser más determinante para el desarrollo de dinapenia y sarcopenia en individuos con DM2 en comparación con aquellos no diabéticos. Al respecto, Tamura, *et al.* no mostraron diferencias en el riesgo de sarcopenia según las categorías de edad entre los individuos con y sin DM2²³. Del mismo modo, Çeliker, *et al.* y Trierweiler, *et al.* observaron una mayor prevalencia de sarcopenia en los individuos con DM2 en comparación con los que no tenían DM2, mientras que no se observaron diferencias significativas en términos de edad^{24,25}.

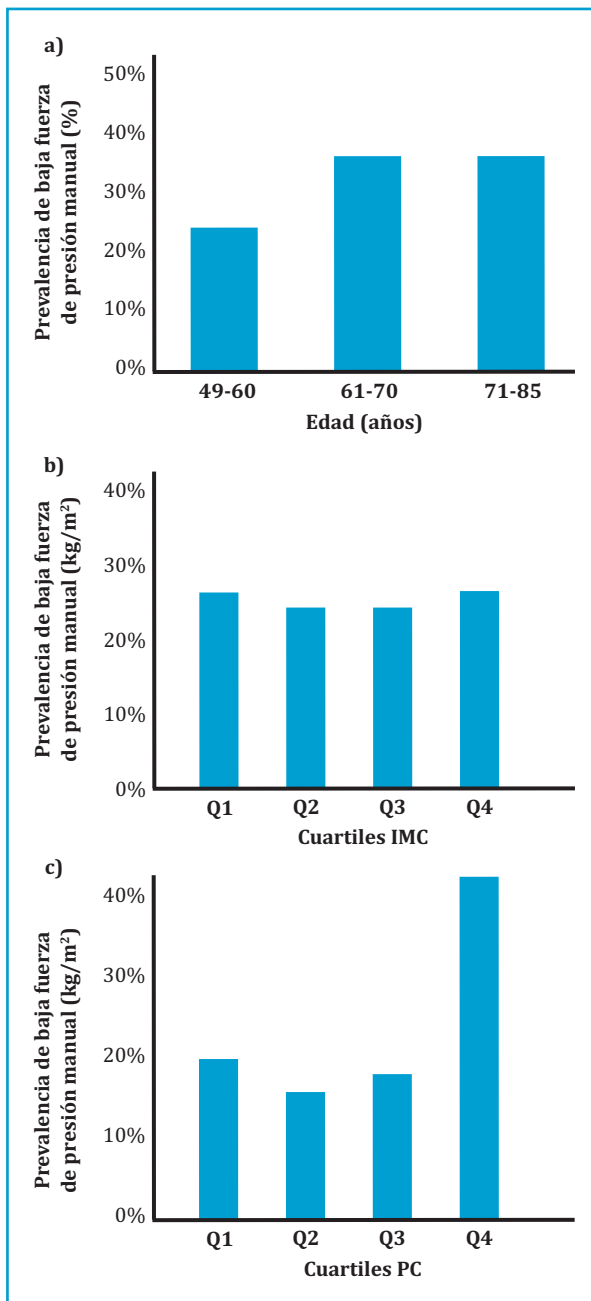
En estudios previos, un IMC demasiado bajo o demasiado alto y un porcentaje alto de grasa corporal se han asociado con una mayor mortalidad²⁶. Según los resultados del análisis de composición corporal, la prevalencia de baja fuerza muscular fue mayor en el primer y cuarto cuartil de IMC. Sin embargo, la evaluación de la masa grasa relativa, mostró una disminución progresiva significativa de la fuerza de presión manual con el aumento de los cuartiles de RFM. Este hallazgo sugiere que los pacientes diabéticos con un alto porcentaje de grasa corporal y un IMC bajo o demasiado alto tienen un mayor riesgo de desarrollar dinapenia. Además, nuestros resultados mostraron una asociación inversa entre PC y TBS sugiriendo un papel predictor de PC independientemente de la edad, fuerza de presión manual, niveles de 25(OH) vitamina D y DMO en CL. Estos resultados, apoyan el papel de la masa grasa central en la microarquitectura ósea determinada por TBS^{27,28}. Por lo tanto, la evaluación de la obesidad en pacientes diabéticos no debe centrarse únicamente en el IMC; sino que debe considerarse en combinación con la masa grasa corporal.

Aunque la asociación entre sarcopenia, riesgo de caídas y riesgo de fracturas se ha estudiado en la población general, existen pocos estudios que hayan examinado el impacto clínico de la sarcopenia y la fragilidad ósea en pacientes con DM2. Nuestro estudio analizó la relación entre la fuerza de la mano y la fragilidad ósea medida por la DMO determinada por DXA y la microarquitectura ósea estimada por TBS en pacientes con DM2.

Existen resultados inconsistentes respecto a la relación entre la fuerza de presión manual y la DMO. El grupo de Aydin concluyó que la fuerza de presión manual no era un buen predictor de DMO en varones²⁹ mientras que el grupo de Pereira si observó una correlación significativa entre la fuerza de presión manual y la DMO³⁰. En nuestro estudio no observamos asociación entre la fuerza de presión manual y la DMO.

La mayoría de estudios que han evaluado la relación entre la sarcopenia y la calidad ósea, han utilizado datos derivados de técnicas invasivas como la tomografía computarizada cuantitativa (QCT), presentando una limitación en la práctica clínica habitual por su baja disponibilidad^{31,32}. TBS es una técnica no invasiva para evaluar la calidad ósea que puede predecir el riesgo de fractura de manera independiente y complementaria a la DMO en los pacientes con DM2¹⁰. En nuestro estudio, observamos una relación positiva entre la fuerza de presión manual y los valores de TBS. Los sujetos con menor fuerza de presión manual tenían valores más bajos de TBS y se observó una tendencia decreciente de la prevalencia de TBS degradado (TBS <1,23)

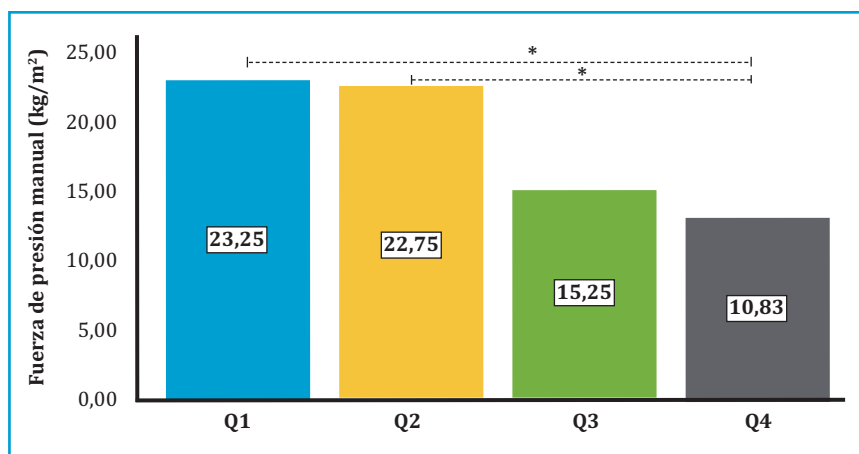
Figura 1. Prevalencia de baja fuerza de presión manual:
a) Evaluación de baja fuerza de presión manual por edad;
b) Evaluación de baja fuerza de presión manual por cuartiles de IMC;
c) Evaluación de baja fuerza de presión manual por cuartiles de PC



IMC: índice de masa corporal; Q1, primer cuartil, <27,9 kg/m²; Q2, segundo cuartil, 27,9-30,7 kg/m²; Q3, tercer cuartil, 30,8-33,9 kg/m²; Q4, cuarto cuartil >33,9 kg/m². PC: perímetro de cintura; Q1, primer cuartil, <96 cm; Q2, segundo cuartil, 96-104 cm; Q3, tercer cuartil, 104,1-111,5 cm; Q4, cuarto cuartil >111,5 cm.

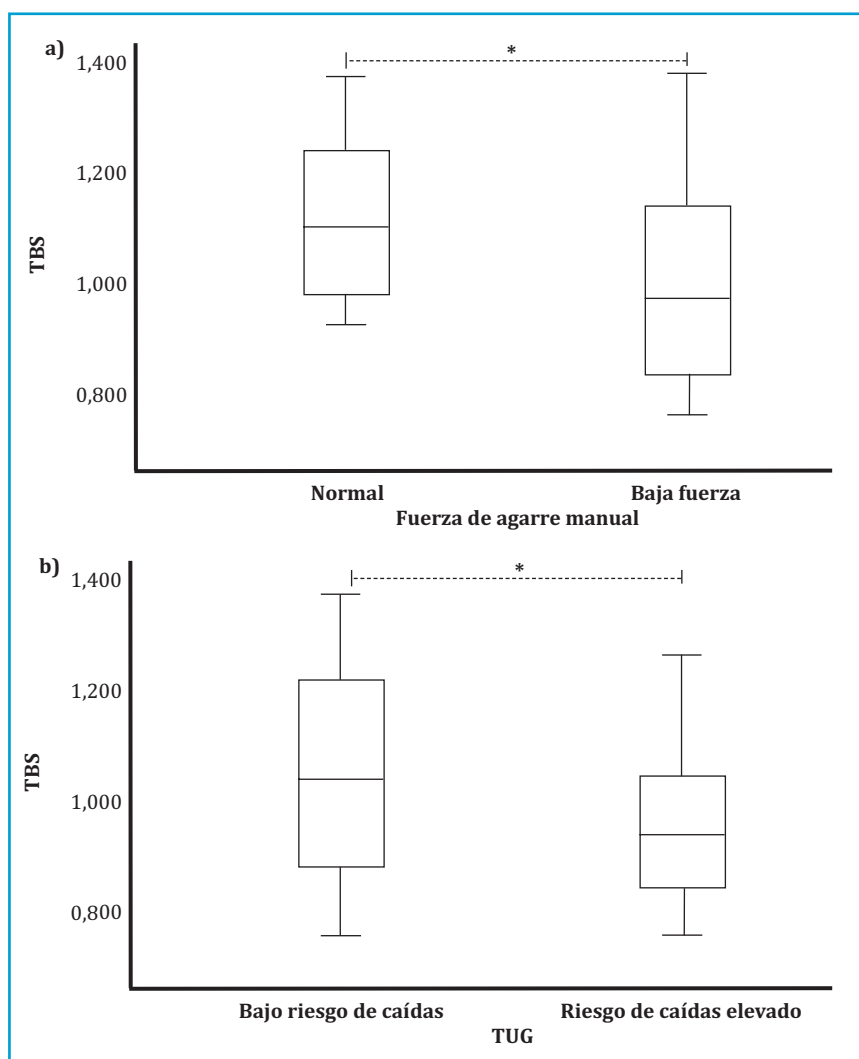
con el aumento de los cuartiles de fuerza de presión manual. En concordancia, nuestros resultados mostraron una asociación positiva entre TBS y fuerza de presión manual independiente del efecto de la edad, PC, niveles de 25(OH) vitamina D y DMO en CL en el análisis multivariable. Estos hallazgos sugieren que la medición de la fuerza de presión manual podría ser una estrategia de fácil implementación para estimar el estado de la microarquitectura ósea en la práctica clínica.

Figura 2. Fuerza de la mano y cuartiles de RFM



La fuerza de presión manual (kg/cm²) se midió con un dinamómetro manual hidráulico Jamar® RFM: *relative fat mass*. Q1, primer cuartil, <63,6; Q2, segundo cuartil, 63,6-63,7; Q3, tercer cuartil, 63,8-75,7; Q4, cuarto cuartil >75,7. *Nivel de significación <0,01.

Figura 3. Efecto de la fuerza de la mano y el riesgo de caídas sobre el TBS



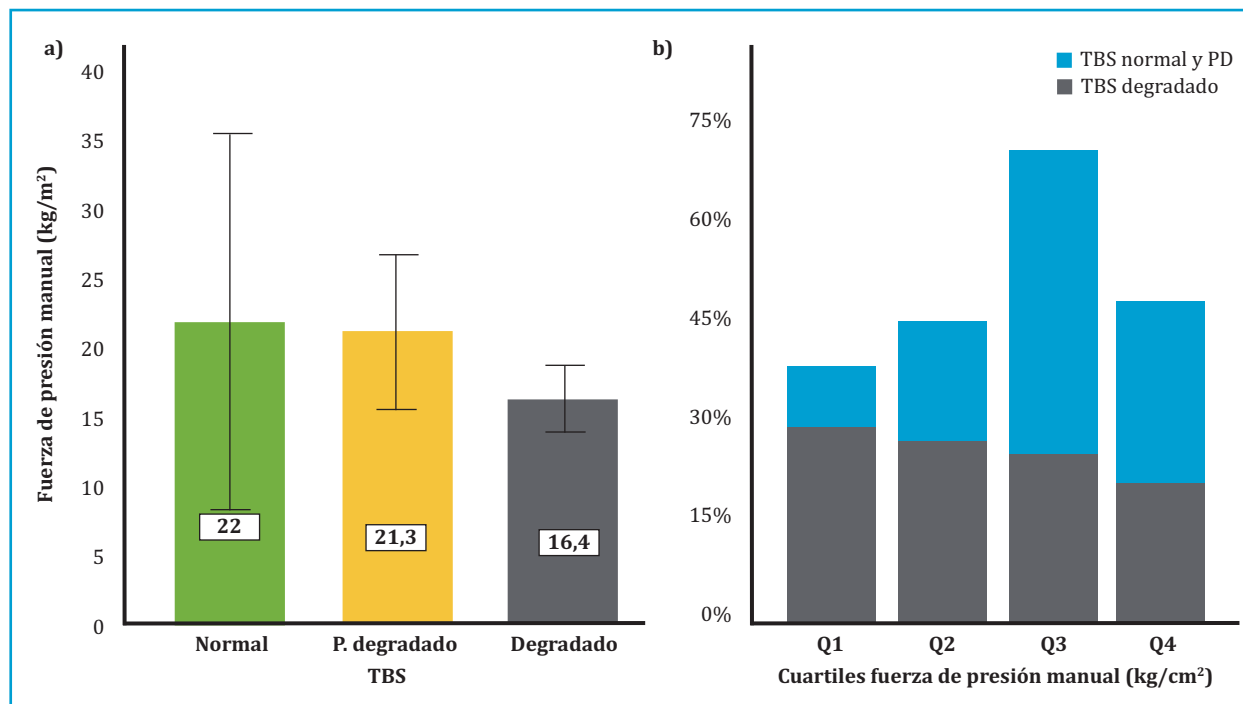
La fuerza de presión manual (kg/cm²) se midió con un dinamómetro manual hidráulico Jamar®. Valores de fuerza de presión manual <27 kg (hombres) y <16 kg (mujeres) se definieron como baja fuerza muscular. El riesgo de caídas se evaluó mediante el test *Time Up and Go*. Una puntuación inferior a 12 segundos se definió como bajo riesgo de caída y superior o igual a 12 segundos, riesgo de caída elevado. TUG: test *Time Up and Go*; TBS: *Trabecular bone score*. Se determinaron los valores de p utilizando la prueba t de Student. *Nivel de significación <0,05.

Nuestros resultados están en concordancia con el estudio realizado por el grupo de Hanmei, que mostró que el TBS se correlacionó positivamente con la fuerza de presión de la mano en las mujeres³³ y con el estudio STRAMBO, que mostró que el tamaño del hueso y no la DMO, parecía correlacionarse principalmente con la masa muscular, mientras que la microarquitectura ósea se correlacionaba principalmente con la fuerza muscular³². Nuestros resultados confirman datos previos y sugieren que la fuerza muscular tiene mayor influencia sobre la calidad ósea que sobre la DMO y puede reflejar un deterioro de la microarquitectura ósea de forma más fiable que del estado óseo medido por DMO. Por tanto, la baja fuerza muscular podría ser un buen predictor de la fragilidad ósea medida por TBS en los pacientes con DM2.

Tanto la sarcopenia como la dinapenia incrementan el riesgo de caídas en los pacientes con DM2¹⁹. El test TUG evalúa el nivel de movilidad y el riesgo de caídas y es un indicador de sarcopenia severa¹⁵. El hecho de que los valores de TBS y la fuerza de la mano sean menores en los pacientes con mayor riesgo de caídas sugiere que el mayor riesgo de fracturas por fragilidad en estos pacientes podría estar relacionado con la coexistencia de sarcopenia severa y deterioro de la microarquitectura ósea trabecular a pesar de una DMO aumentada.

La etiología del efecto de la DM2 en el sistema músculoesquelético es multifactorial y no del todo bien conocida³⁴. Estudios previos sugieren que una mayor duración de la diabetes y una hiperglucemia mantenida afecta a la debilidad muscular en pacientes con DM2³⁵. En nuestro estudio, los pacientes con elevado riesgo de caídas tenían una mayor evolución de la DM2 que los que tenían bajo riesgo de caídas. Sin embargo, no observamos diferencias significativas en el tiempo de evolución de la enfermedad entre los sujetos con fuerza muscular normal o disminuida. En algunos estudios han reportado una mayor pre-

Figura 4. a) Valores medios de fuerza de presión manual según las categorías de TBS. b) Prevalencia de microarquitectura ósea degradada (TBS $\leq 1,23$) según los cuartiles de fuerza de presión manual



La fuerza de presión manual (kg/cm^2) se midió con un dinamómetro manual hidráulico Jamar®. TBS: Trabecular bone score; PD: parcialmente degradado. La clasificación de la microarquitectura ósea se basó en los siguientes rangos de TBS: TBS $\geq 1,31$ correspondió a microarquitectura normal, TBS entre 1,23 y 1,31 se definió como microarquitectura parcialmente degradada y TBS $\leq 1,23$ como microarquitectura degradada. Q1, primer cuartil, $<9,5 \text{ kg}/\text{cm}^2$; Q2, segundo cuartil, $9,5-19,7 \text{ kg}/\text{cm}^2$; Q3, tercer cuartil, $19,8-23,5 \text{ kg}/\text{cm}^2$; Q4, cuarto cuartil $>23,5 \text{ kg}/\text{cm}^2$.

valencia de sarcopenia asociada a una mayor duración de la diabetes³⁶; sin embargo, otros estudios no han encontrado relación entre la prevalencia de sarcopenia y el tiempo de evolución de la DM2²².

Un estudio reciente ha demostrado que la hiperglucemia en sí misma reduce la masa muscular a través del aumento de KLF15 en los miocitos³⁷. Por otra parte, Kalyani, *et al.* observaron que la HbA1c se asocia con la debilidad de la fuerza muscular independiente de la masa muscular³⁵. En concordancia, nuestros resultados mostraron que los pacientes con adecuado control metabólico (HbA1c $<7,5\%$) presentaban mayor fuerza muscular de la mano, aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos probablemente por el limitado número de pacientes incluidos en el estudio. No obstante, existen estudios previos que no han encontrado relación entre el control metabólico y la fuerza muscular³⁸, por tanto la prevención del desarrollo de dinapenia y sarcopenia no se puede centrar exclusivamente en el control metabólico, especialmente en los pacientes de edad avanzada, en los que hay que tener en cuenta otros factores como la presencia de complicaciones micro y macrovasculares, la composición corporal, el estado nutricional y la esperanza de vida, que condicionan la morbimortalidad.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Primero, el diseño transversal del estudio permitió investigar la asociación entre las variables de estudio, pero no la causalidad. En segundo lugar, el tamaño de la muestra fue

relativamente pequeño; sin embargo, nuestros participantes son representativos de los pacientes con DM2 en la práctica clínica diaria. En tercer lugar, no evaluamos la masa muscular que es un factor determinante de la sarcopenia, aunque cuando los componentes de la sarcopenia se han examinado individualmente en otros estudios, sólo la fuerza muscular baja se asoció con la incidencia recurrente de caídas, independiente de la masa muscular o la velocidad de la marcha³⁹.

A pesar de estas limitaciones, hasta donde sabemos, el presente estudio es el primero en investigar la asociación entre la fuerza de presión manual y el TBS en pacientes con DM2.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que los pacientes con DM2 tienen una elevada prevalencia de disminución de fuerza muscular relacionada con la edad. Los resultados del análisis de composición corporal destacan la importancia de evaluar la masa grasa en lugar de evaluar el IMC en los pacientes diabéticos con riesgo de sarcopenia. Un IMC bajo o demasiado alto y un porcentaje alto de grasa corporal tienden a aumentar el riesgo de desarrollar dinapenia. El TBS en los pacientes con DM2 suele ser bajo a pesar de una DMO aumentada. La fuerza muscular se asoció significativamente con un deterioro de la microarquitectura ósea. La disminución de la fuerza de presión manual y el test TUG pueden constituir una herramienta de fácil aplicación en la práctica clínica habitual para identificar a los pacientes con DM2 con riesgo de caídas y fracturas osteoporóticas.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res.* 2012;27(11):2231-7.
- Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, Kammerer C, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1507-12.
- Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1993-7.
- Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, Walrand S, Coxam V. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev.* 2015;21:55-70.
- Patil R, Uusi-Rasi K, Pasanen M, Kannus P, Karinkanta S, Sievanen H. Sarcopenia and osteopenia among 70-80-year-old home-dwelling Finnish women: prevalence and association with functional performance. *Osteoporos Int.* 2013;24(3):787-96.
- Tarantino U, Piccirilli E, Fantini M, Baldi J, Gasbarra E, Bei R. Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(5):429-37.
- Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):77-85.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518-30.
- Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, Lamy O, Oden A, McCloskey EV, et al. Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. *Osteoporos Int.* 2014;25(9):2271-7.
- Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D, Manitoba Bone Density P. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):602-9.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):990S-1S.
- Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(1):28-40.
- Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage horizontal line A cross-sectional study in American adult individuals. *Sci Rep.* 2018;8(1):10980.
- Watanabe T, Owashi K, Kanauchi Y, Mura N, Takahara M, Ogino T. The short-term reliability of grip strength measurement and the effects of posture and grip span. *J Hand Surg Am.* 2005;30(3):603-9.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(4):601.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing.* 2003;32(3):315-20.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
- Harvey NC, Gluer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015;78:216-24.
- Mori H, Kuroda A, Ishizu M, Ohishi M, Takashi Y, Otsuka Y, et al. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2019;10(5):1332-40.
- Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):95-101.
- Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients.* 2021;13(1).
- Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taoukidou P, Mitsiou M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(5):453-63.
- Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):264.
- Celiker M, Selcuk MY, Olt S. Sarcopenia in diabetic nephropathy: a cross-sectional study. *Rom J Intern Med.* 2018;56(2):102-8.
- Trierweiler H, Kisielewicz G, Hoffmann Jonasson T, Rasmussen Petherle R, Aguiar Moreira C, Zeghibi Cochenski Borba V. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:25.
- Padwal R, Leslie WD, Lix LM, Majumdar SR. Relationship Among Body Fat Percentage, Body Mass Index, and All-Cause Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016;164(8):532-41.
- Moon HU, Lee N, Chung YS, Choi YJ. Reduction of visceral fat could be related to the improvement of TBS in diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab.* 2020.
- Hayon-Ponce M, Garcia-Fontana B, Aviles-Perez MD, Gonzalez-Salvatierra S, Andujar-Vera F, Moratalla-Aranda E, et al. Lower trabecular bone score in type 2 diabetes mellitus: A role for fat mass and insulin resistance beyond hyperglycaemia. *Diabetes Metab.* 2021;47(6):101276.
- Aydin G, Atalar E, Keles I, Tosun A, Zog G, Keles H, et al. Predictive value of grip strength for bone mineral density in males: site specific or systemic? *Rheumatol Int.* 2006;27(2):125-9.
- Pereira FB, Leite AF, de Paula AP. Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(1):59-65.
- Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R, Szulc P. Poor bone microarchitecture in older men with impaired physical performance—the STRAMBO study. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2785-96.
- Szulc P, Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R. Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):169-78.
- Qi H, Sheng Y, Chen S, Wang S, Zhang A, Cai J, et al. Bone mineral density and trabecular bone score in Chinese subjects with sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(11):1549-56.
- Botushanov NP, Orbetzova MM. Bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2009;51(4):12-7.
- Kalyani RR, Metter EJ, Egan J, Golden SH, Ferrucci L. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging. *Diabetes Care.* 2015;38(1):82-90.
- Fukuoka Y, Narita T, Fujita H, Morii T, Sato T, Sassa MH, et al. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2019;10(2):322-30.
- Hirata Y, Nomura K, Senga Y, Okada Y, Kobayashi K, Okamoto S, et al. Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. *JCI Insight.* 2019;4(4).
- Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):585-92.
- Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(9):1199-204.

