

1

## ¿SON DISTINTAS LAS MUJERES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA EN FUNCIÓN DE SI TIENEN O NO FRACTURAS VERTEBRALES?

D. Cerdá<sup>1</sup>, P. Peris<sup>2</sup>, A. Monegal<sup>3</sup>, C. Albaladejo<sup>4</sup>, M.A. Martínez<sup>5</sup>, F. Pons<sup>6</sup>, M.J. Martínez de Osaba<sup>7</sup>, X. Suris<sup>8</sup> y N. Gualabens<sup>9</sup>  
 Reumatología Medicina Nuclear Laboratorio Hormonal. <sup>1</sup>Hospital General de Granollers. <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona. <sup>3</sup>CAP Manso (Barcelona)

Las fracturas vertebrales con frecuencia son asintomáticas y constituyen un importante factor de riesgo para el desarrollo de nuevas fracturas por lo que su sospecha clínica y diagnóstico es fundamental en la valoración de las pacientes con osteoporosis.

**Objetivo:** Analizar las características clínicas de las pacientes con osteoporosis posmenopáusica con fracturas vertebrales y compararla con las mujeres con osteoporosis sin fracturas.

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo transversal realizado en una consulta de Reumatología en la que se analizaron 152 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con una edad media de 64,2 ± 9,7 años (rango 44-88). A todas las pacientes se les realizó una anamnesis completa con especial referencia a factores de riesgo de osteoporosis, densitometría ósea (DXA), RX de columna dorsal y lumbar, analítica básica y estudio hormonal que incluía determinaciones de PTH, 25-OH vitamina D (25-OHD), NTx en orina y calciuria en orina de 24 h.

**Resultados:** El 26% de las pacientes tenían fracturas vertebrales, el 36% tenían antecedentes de fracturas periféricas y el 33% tenían antecedentes familiares de fracturas. Al comparar las pacientes con osteoporosis con y sin fracturas vertebrales se observó que las pacientes con fracturas tenían mayor edad (61,9 ± 8,5 vs 70,1 ± 10 años, p < 0,001), mayor tiempo de posmenopausia (13,9 ± 9,4 vs 22,8 ± 11,9 años, p < 0,001), menor talla (151,6 ± 7,9 vs 155,6 ± 6,3 cm, p = 0,007) y menor DMO en fémur proximal (escala Z fémur total -1,9 ± 0,8 vs -2,2 ± 0,8, p = 0,036). Entre los parámetros de laboratorio destacaba que las pacientes con fracturas vertebrales tenían unos valores más bajos de albúmina sérica (43 ± 2,6 vs 44,9 ± 2,5 g/L, p = 0,01), de calcio en orina (142,1 ± 124 vs 197,6 ± 128 mg/24 h, p = 0,02) y menor filtrado glomerular (55,4 ± 16 vs 65,6 ± 16 ml/min, p = 0,013). No se observaron diferencias significativas en el resto de variables analizadas entre ambos grupos de pacientes. Se observó una correlación negativa entre la edad y el filtrado glomerular (r = -0,57, p < 0,001), la calciuria (r = -0,28, p < 0,001), la albúmina (r = -0,30, p = 0,003) y la DMO en fémur proximal.

**Conclusión:** Las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y fracturas vertebrales tienen mayor edad, alrededor de 70 años, talla más baja y menor DMO en fémur proximal que las mujeres con osteoporosis sin fracturas vertebrales. Además, presentan valores más bajos de albúmina, una disminución del filtrado glomerular y una menor excreción urinaria de calcio, trastornos relacionados con la edad.

**Palabras clave:** osteoporosis, fracturas.

2

## DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN MUJERES CON OSTEOPENIA LUMBAR MEDIANTE MORPHOXPRESS® (ESTUDIO OSTEOXPRESS). RESULTADOS PRELIMINARES

M. Sosa<sup>1</sup>, J.M. Quesada<sup>2</sup>, N. Gualabens<sup>3</sup>, A. Díez Pérez<sup>4</sup>, M. Díaz Curriel<sup>5</sup>, J. Blanch<sup>6</sup>, L. Arboleya<sup>7</sup>, C. Gómez<sup>8</sup>, M. Muñoz Torres<sup>9</sup> y L. del Río<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Reina Sofía, Córdoba. <sup>3</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, IMAS, Hospital del Mar, Barcelona. <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Reumatología, IMAS, Hospital del Mar, Barcelona. <sup>7</sup>Servicio de Reumatología, Hospital San Agustín, Avilés. <sup>8</sup>Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>9</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada. <sup>10</sup>Centro Médico CETIR, Barcelona.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteopenia lumbar densitométrica atendidas en servicios asistenciales especializados, mediante la realización de morfometría vertebral a partir de radiografías simples laterales de columna digitalizadas, utilizando el software MorphoXpress®.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico, epidemiológico, observacional, transversal, realizado en un conjunto de mujeres posmenopáusicas con osteopenia lumbar que dispusieran de radiografía dorsal y lumbar reciente. A partir del 20% de deformidad, se consideró la existencia de fractura.

**Resultados:** Se evaluaron 242 mujeres posmenopáusicas mayoritariamente caucásicas (93,4%) y con una edad de 64,5 (9,2) años. La descripción de la población general fue la siguiente: una antigüedad del diagnóstico de osteopenia de 2,5 (3,1) años, el 31,6% tenían cifosis y el 73,4% presentaban dolor de espalda. Por otro lado el 23,8% tenía historia de fractura osteoporótica en familiares de 1er grado y el 22% había sufrido alguna fractura no traumática previa (13,7 Colles y 5,7% vertebral). Al 76,2% de las pacientes se les había indicado algún tipo de actuación terapéutica. En el momento del estudio el 65,3% de los pacientes tomaba suplementos de calcio y vitamina D, el 28,1% tomaba bifosfonatos y el 9,5% raloxifeno. El análisis con MorphoXpress® detectó una prevalencia de fractura vertebral del 48,8%. La localización más frecuente de la fractura vertebral fue: dorsal (48,1%), lumbar (21%) y unión dorso-lumbar (18,4%). Por otro lado la prevalencia del tipo de lesión fue: deformaciones en cuña (40,9%), deformaciones biconcavas (19,4%) y deformaciones por aplastamiento (18,2%). La comparación entre población con y sin fractura vertebral mostró diferencias significativas en algunas variables como: los antecedentes de fractura no traumática previa (31,9% vs 12,3%; p = 0,0004) y el uso de bifosfonatos en el momento del estudio (57% vs 30,7%; p = 0,002).

**Conclusiones:** Aproximadamente la mitad de las mujeres posmenopáusicas con osteopenia lumbar presentan fractura vertebral por MorphoXpress®, de las cuales únicamente el 5,7% tenían diagnóstico previo.

**Palabras clave:** osteopenia, fracturas vertebrales.

3

## TRATAMIENTO CONTROLADO CON RISEDRONATO EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS CON OSTEOPENIA: EFECTOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EN LOS MARCADORES DE REMODELADO

S. Guadalupe<sup>1</sup>, M. Gómez-Juaristi<sup>1</sup>, G. Martínez<sup>1</sup>, C. Vargas<sup>2</sup>, S. Azriel<sup>1</sup>, E. Jódar<sup>1</sup>, A. Moreno<sup>1</sup>, E. Moreno<sup>1</sup> y F. Hawkins<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología. <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Abdominal y Trasplante de Órganos. Hospital Universitario 12 de Octubre

**Introducción:** La supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático ha mejorado en los últimos años. La osteoporosis es uno de los problemas clínicos más frecuentes en su seguimiento a largo plazo, a pesar de ello aún no se ha establecido el tratamiento más adecuado. La pérdida de masa ósea se produce mayoritariamente en los primeros 3-6 meses después del trasplante. La instauración de tratamiento precoz con bisfosfonatos podría prevenirlo.

**Objetivos:** Evaluar los efectos del tratamiento durante 6 meses con risedronato en la pérdida de masa ósea y en los marcadores de remodelado óseo en pacientes con trasplante hepático.

**Pacientes y métodos:** Se han estudiado 46 pacientes (35 hombres y 11 mujeres; edad media 54 ± 11 años) receptores de trasplante hepático y con baja masa ósea (T-score lumbar y/o femoral <-1 DE). Los pacientes fueron divididos en dos grupos de forma aleatoria. El grupo 1 (n=22) recibió risedronato 35 mg en administración única semanal, 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D. El grupo 2 (n = 24) recibió 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D. El tratamiento se inició antes de que hubieran transcurrido 30 días desde el trasplante. La Densidad Mineral Ósea (DMO) en columna lumbar y cadera se midió basalmente y a los 6 meses por medio de densitometría (Hologic QDR 4500). Se realizaron radiografías de columna dorsolumbar al inicio del estudio para valorar la presencia de fracturas vertebrales. Se determinaron los niveles de P1NP, β-CTX, Dpyr, PTH y 25-OH vitamina D y el resto de parámetros bioquímicos cada 3 meses.

**Resultados:** Al inicio del estudio el 47% de los pacientes tenían criterios densitométricos de osteoporosis (T-score lumbar y/o femoral ≤-2,5 DE) y un 13% presentaba fracturas vertebrales. A los 6 meses, la DMO en columna lumbar se incrementó en el grupo 1 (+1,06 ± 6,8%) y disminuyó en el grupo 2 (-0,5 ± 4,6%). Los marcadores de remodelado óseo Dpyr y β-CTX estaban aumentados en el 43% y 37% de los pacientes del grupo 1 y en el 70% y 45% de los pacientes del grupo 2. En el grupo 1 se observó una disminución significativa de β-CTX a los 3 meses (p = 0,032) y a los 6 meses (p = 0,039). Los niveles basales de 25-OH vitamina D eran insuficientes en el 76% de los pacientes del grupo 1 y en el 95% de los pacientes del grupo 2. En los dos grupos aumentaron de forma significativa a los 6 meses (grupo 1, p = 0,001; grupo 2, p = 0,002). El tratamiento fue bien tolerado en ambos grupos.

**Conclusiones:** Los primeros resultados obtenidos en este estudio controlado y aleatorizado sugieren que el tratamiento con risedronato podría ser efectivo en la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes receptores de trasplante hepático con osteopenia y marcadores bioquímicos de remodelado óseo elevados.

**Palabras clave:** trasplante hepático, osteoporosis.

4

## FRACTURAS VERTEBRALES SUBCLÍNICAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON FRACTURA PERIFÉRICA POR FRAGILIDAD; PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS

S. Ojeda<sup>1</sup>, A. Naranjo<sup>1</sup>, F. Francisco<sup>1</sup>, C. Erasquin<sup>1</sup>, J.C. Quevedo<sup>1</sup>, O. Suárez<sup>2</sup>, T. Marrero<sup>3</sup>, P. Suárez<sup>3</sup> y C. Rodríguez-Lozano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Reumatología, <sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, <sup>3</sup>Alumna de doctorado. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

**Objetivo:** Analizar la prevalencia de fracturas vertebrales (FV) asintomáticas en una cohorte de pacientes con fractura por fragilidad y los factores asociados a las mismas.

**Pacientes y métodos:** Durante 2004 y 2005 se revisaron las altas del servicio de urgencias con el diagnóstico de fractura. Por una llamada telefónica se informó a los pacientes de la conveniencia de ser estudiados desde el punto de vista metabólico óseo y de los riesgos que conlleva la osteoporosis (OP). Si el paciente reunía criterios de fractura por fragilidad y edad mayor de 50 años, se citaba para DXA, analítica, Rx de columna dorsal y lumbar y consulta médica de reumatología. Se consideró tratamiento previo de la OP cualquier fármaco antiresortivo, calcio y/o vitamina D. La lectura Rx fue realizada por dos médicos entrenados y empleando como criterio de fractura la pérdida de altura de al menos un 20% del cuerpo vertebral. Los pacientes firmaron un consentimiento y cumplimentaron el cuestionario OPTQoL.

**Resultados:** Acudieron a la consulta de enfermedades metabólicas 364 pacientes. En 233 casos se había realizado Rx. De éstos, se excluyeron 23 por ser la FV el motivo de consulta y otros 5 por presentar antecedentes de FV. De este modo, la muestra final la formaron 205 pacientes, 187 mujeres (91%) y 18 varones (9%), con edad media de 69±9 años (rango 50-92). Se observó la presencia de FV en 59 pacientes (28,7%), en 27 casos fue única y en 32 múltiple. En la tabla se comparan diferentes variables en los pacientes con y sin FV.

**Conclusiones:** En pacientes con fractura periférica por fragilidad hemos encontrado una prevalencia de FV no diagnóstica de manera del 28,7%. Los pacientes con FV tienen mayor edad y mayor frecuencia de fractura periférica previa, OP por DXA, fracturas de húmero y fémur y tratamiento previo relacionado con la OP

	Sin fractura vertebral	Con fractura vertebral
Nº de pacientes	146	59
Sexo, mujeres (%)	90	93
Edad en años (media ± DE)	68 ± 9	73 ± 8
Fractura previa periférica (%)	21	44
Fractura de antebrazo (%)	52	32
Fractura de húmero (%)	24	30
Fractura de fémur (%)	16	22
Otras fracturas (%)	7	15
DXA (%): osteoporosis/ masa ósea baja /normal	42/50/8	61/37/2
OPTQoL función física (escala 0-100) (media ± DE)	52 ± 30	56 ± 33
Tratamiento previo OP (%)	29	44

**Palabras clave:** fractura vertebral, fractura periférica.

5

### PREVALENCIA DE FRACTURA VERTEBRAL Y OSTEOPOROSIS DENSITOMÉTRICA EN LA CIUDAD DE VALENCIA

J. Sanfèlix-Genovés<sup>1</sup>, G. Sanfèlix-Gimeno<sup>2,3</sup>, B. Reig-Mollà<sup>4</sup>, S. Peiró-Moreno<sup>3</sup>, M. Graells-Ferrer<sup>5</sup> y M. Vega-Martínez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud de Nazaret, Departamento 5, Valencia, <sup>2</sup>Dirección General de Salud Pública (DGSP), Valencia, <sup>3</sup>Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES), Valencia, <sup>4</sup>Centro de Salud de Villamarchante, Departamento 6, Valencia, <sup>5</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, Departamento 10, Valencia.

**Objetivos:** Estimar la prevalencia de fractura vertebral y de osteoporosis densitométrica en mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años en la ciudad de Valencia.

**Participantes y métodos:** Estudio transversal, descriptivo con componentes analíticos. Muestra poblacional estratificada por grupos de edad de mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años residentes en la ciudad de Valencia obtenida por muestreo aleatorio del sistema de información poblacional. A las mujeres participantes se les realizó una encuesta estructurada mediante entrevista, una densitometría de columna vertebral y de cadera, y una radiografía lateral de columna dorsal centrada en D7 y columna lumbar en L2. La osteoporosis densitométrica (OD) se definió por criterios OMS. La evaluación radiológica de la presencia de fracturas vertebrales (FV) se realizó de acuerdo con el método semicuantitativo de Genant.

**Resultados:** La edad media de la muestra de mujeres (n = 821) fue 64,04 años (IC95%: 63,49; 64,58). La prevalencia de FV se estimó en 21,42% (17,74; 25,11), por grupos de edad fue de: 4,63% (0,64; 8,62) en el grupo de 50 a 54 años, 7,19% (3,08;11,30) en el grupo de 55 a 59 años, 11,98% (7,03; 16,92) en el grupo de 60 a 64 años, 14,55% (9,14; 19,95) en el grupo de 65 a 69 años, 24,48% (17,39; 31,56) en el grupo de 70 a 74 años, y de 46,27% (34,22; 58,32) en las mayores de 75 años. La prevalencia de OD de columna lumbar se estimó en 26,95% (23,11;30,79) y la de osteoporosis de cuello femoral en 15,11% (11,73;18,49). La prevalencia global fue 31,75% (27,80; 35,70). En el análisis de regresión logística, la OD se asoció a la presencia de fractura (Odds Ratio: 2,57 1,74;3,81)

**Conclusiones:** La fractura vertebral y la osteoporosis densitométrica presentan una alta prevalencia en las mujeres postmenopáusicas valencianas. Una de cada cinco mujeres presenta fractura vertebral y una de cada tres osteoporosis densitométrica

**Financiación:** Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (Dirección General de ordenación, evaluación e investigación sanitaria. SP/0018/2005). Hospital Universitario Doctor Peset. Hospital Universitario La Fe. Sanofi-Aventis.

**Palabras clave:** prevalencia, fractura vertebral, osteoporosis.

6

### PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET EN ESPAÑA

M. Gobbo<sup>1</sup>, L. Carmona<sup>1</sup>, N. Gnañabens<sup>2</sup>, M.A. Descalzo<sup>1</sup> y grupo PAGET  
<sup>1</sup>Fundación Española de Reumatología. Unidad de Investigación. <sup>2</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona.

**Introducción:** Se han realizado escasos estudios que analicen la prevalencia de la Enfermedad Ósea de Paget (EOP) en España, la mayoría de ellos referidos a ciudades o provincias concretas, destacando además focos de alta frecuencia. De estos estudios aislados se estima que la prevalencia de la EOP en nuestro país es del 2%, aunque el dato debería ser revisado con un estudio a nivel nacional que permitiera, a su vez, contrastar algunos informes que sugieren que la enfermedad está disminuyendo en intensidad y frecuencia.

**Objetivo:** Establecer la prevalencia de la EOP en España y su distribución geográfica, por edad y por sexo.

**Metodología:** Diseño: transversal, multicéntrico, descriptivo. Selección de la muestra: Rx seleccionadas mediante muestreo estratificado y bietápico (1ª etapa: centros, 2ª etapa: pacientes). Criterios de inclusión: mujeres y varones, mayores de 55 años, pertenecientes al área de referencia de las unidades primarias (hospitales), con radiografía abdominal simple en el último año que incluya pelvis, sacro, cabezas de fémur y vértebras lumbares. Diagnóstico de caso: imagen radiológica, confirmada por un especialista entrenado. Debían coexistir alguno de estos criterios: a) áreas esclerosas, b) áreas líticas, c) incremento del tamaño del hueso, d) deformidad ósea, e) engrosamiento cortical, e) refuerzo del patrón trabecular. En la pelvis existen características adicionales incluyendo engrosamiento de la línea ileopectinea y protusión acetabular. Regístralo de datos: Por personal médico entrenado. Las radiografías se clasifican en enfermedad de Paget inequívoca, dudosa y negativa. Las inequívocas o dudosas y un 2% de las negativas son confirmadas por un radiólogo experimentado. Establecido el diagnóstico, se comprueba la HC y se clasifica en Paget conocido o diagnosticado de novo. Análisis: cálculo de la prevalencia según el diseño muestral utilizado, con un intervalo de confianza del 95%. Cálculo de las diferencias entre grupos con Chi cuadrado. Limitaciones: La participación en el estudio fue inferior a la esperada, por lo que algunos estratos no están lo suficientemente representados.

**Resultados:** Se han detectado 44 casos de Paget confirmado radiológicamente en una muestra de 4.528 radiografías. La prevalencia global es de un 1,0 % [IC 95%: (0,7-1,3)]. La edad media es de 72,5 ± 10 años y el 52% de los casos son mujeres. No hay diferencias significativas en función del sexo (p = 0,2). En los mayores de 75 años la prevalencia es del 1,7% (1,2-2,2) frente a un 0,2% (0-0,4) en los individuos más jóvenes (p < 0,001). De los 44 casos detectados sólo 12 eran conocidos, es decir el 0,3% [IC 95%: (0,1-0,4)] del total de las Rx revisadas. La distribución por estratos geográficos se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Prevalencia por estratos geográficos

Estratos geográficos	Prevalencia	Intervalo
	Paget	Confianza (95%)
Andalucía	0,14%	(0,00-0,41)
Canarias	1,62%	(0,43-2,81)
Castilla la Mancha-Castilla León	2,37%	(0,92-3,82)
Cataluña	0,47%	(0,01-0,93)
Comunidad Valenciana	0,83%	(0,17-1,50)
Galicia	1,00%	(0,26-1,74)
Madrid	1,32%	(0,46-2,17)

**Conclusiones:** La prevalencia de enfermedad ósea de Paget en España es del 1% en individuos mayores de 55 años. La prevalencia aumenta significativamente con la edad. La patología está infradiagnosticada, ya que la mayoría de los pacientes desconocen que padecen EOP. Existen diferencias en la distribución geográfica de la EOP que sugieren una mayor prevalencia en el interior que en la costa.

**Palabras clave:** Paget, epidemiología.

7

## RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE BARTHEL Y LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE VITAMINA D

A. Supervía<sup>1,3</sup>, M.T. Martínez<sup>1,3</sup>, R. Güerri<sup>2</sup>, I. Aymar<sup>2</sup>, X. Nogués<sup>2,3</sup>, L. Mellibovsky<sup>2,3</sup>, E. Skaf<sup>1</sup> y A. Díez-Pérez<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Urgencias, <sup>2</sup>Medicina Interna, <sup>3</sup>Hospital Universitario del Mar. Barcelona URFOA.IMIM, PPRB, Barcelona.

**Introducción:** La hipovitaminosis D en ancianos es muy frecuente. Entre los motivos de esta elevada prevalencia se encuentran la baja exposición solar, la reducción de la movilidad de los ancianos y los déficits alimentarios. El índice de Barthel (IB) es el método más utilizado para valorar la capacidad funcional en los ancianos. Esta escala puntúa entre 0 y 100 (0 = incapacidad total; 100 = independencia). Un valor de 75 diferencia la dependencia moderada o severa (0-75) y la dependencia leve o independencia (76-100).

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de hipovitaminosis D en un grupo de ancianos que consultan a Urgencias de Medicina. Valorar la relación entre la capacidad funcional valorada por el IB sobre los niveles plasmáticos de vitamina D.

**Métodos:** Estudio observacional en un grupo de ancianos que consultaron en el Servicio de Urgencias de Medicina. Se recogió edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol, ingesta de lácteos, exposición solar activa, uso de suplementos de calcio y/o vitamina D e IB. A todos ellos se les realizó una determinación de calcio, fósforo, magnesio, 25 hidroxivitamina D (25D), 1,25 dihidroxivitamina D (1,25D) y parathormona intacta (PTHi). Los pacientes se dividieron en dos grupos según el IB ( $\leq 75$  o  $> 75$ ). Se compararon los niveles plasmáticos de Ca, P, Mg, 25D, 1,25D y PTHi entre los dos grupos y se determinó que factores influían en los niveles de 25D. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS vs 13.0.

**Resultados:** Se incluyeron 59 pacientes (15 varones y 44 mujeres) con una edad media de 77,25 (8,5) años. Catorce tenían un IB  $\leq 75$  y 45 un IB  $> 75$ . Ambos grupos fueron comparables en sexo, consumo de tabaco y alcohol, ingesta de lácteos, uso de suplementos de calcio y/o vitamina D y niveles séricos de Ca, P y Mg. El 100% de los pacientes con IB  $\leq 75$  tenían valores de 25D inferiores a 30 ng/ml por un 84,4% de los pacientes con IB  $> 75$ . Existían valores de 25D  $< 10$  ng/ml en el 71,43% de pacientes con IB  $\leq 75$  y en el 44,4% de los pacientes con IB  $> 75$ . Los pacientes con un IB  $\leq 75$  tenían mayor edad (81,20 (5,7) vs 76,00 (8,9) años;  $p = 0,013$ ) y realizaban menor exposición solar activa (21,4% vs 51,1%;  $p = 0,05$ ). Los pacientes con IB  $\leq 75$  tenían menores niveles de 25 D (8,93 (3,4) vs 16,56 (12,5) ng/ml;  $p = 0,015$ ) y de 1,25D (24,39 (12,8) vs 39,65 (21,1) pg/ml;  $p = 0,009$ ) y mayores de PTHi (113,29 (75,8) vs 64,59 (37,2) pg/ml;  $p = 0,020$ ). Existía correlación entre los niveles de 25D y de PTHi ( $r = 0,071$ ). El análisis de regresión lineal múltiple mostró que el predictor independiente de los niveles de vitamina D era el IB. La regresión logística mostró que el único factor que predecía unos valores de 25D inferiores a 10 era un IB  $\leq 75$  (OR: 4,58; IC 95%: 1,124-18,689;  $p = 0,034$ ).

**Conclusiones:** Existe una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los ancianos que consultan a Urgencias por causa médica. Un índice de Barthel  $\leq 75$  predice unos valores de 25 hidroxivitamina D inferiores a 10 ng/ml. Es necesario suplementar a los pacientes con IB  $\leq 75$ .

**Palabras clave:** vitamina D, índice de Barthel.

8

## VALORES DE B-CITX SÉRICO Y SU RELACIÓN CON LAS PRINCIPALES VARIABLES CLÍNICAS, DENSITOMÉTRICAS Y MORFOMÉTRICAS EN LAS PRIMERAS 457 PARTICIPANTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS DE LAS MUJERES DE LA COMARCA DE OSONA

E. Kanterewicz<sup>1</sup>, P. Rosique<sup>2</sup>, V. Farré<sup>3</sup>, L. del Río<sup>4</sup>, E. Puigoriol<sup>4</sup> y P. Peris<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Reumatología, Hospital General de Vic. <sup>2</sup>Laboratorio de Bioquímica, Hospital General de Vic. <sup>3</sup>Unidad de Densitometría, CETIR Centro Médico. <sup>4</sup>Unidad de Epidemiología, Hospital General de Vic. <sup>5</sup>Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

**Introducción:** El estudio FRODOS es un estudio poblacional prospectivo cuyo objetivo es formar una cohorte representativa de 2.900 mujeres (59-70 años) para conocer los factores de riesgo de las fracturas vertebrales y otras fracturas por fragilidad. La fase actual (datos basales), incluye la realización de una encuesta clínico-epidemiológica, una densitometría con morfometría vertebral y la determinación del  $\beta$ -CTX sérico.

**Objetivos:** Describir las asociaciones entre las principales variables clínico-epidemiológicas, densitométricas con los resultados del  $\beta$ -CTX sérico.

**Metodología:** Se ha realizado un muestreo por edad y municipio para seleccionar las candidatas. Criterios inclusión: 59-70 años, residencia en la comarca, aceptar participar. Criterios exclusión: Situación basal grave, no aceptar participar. No se excluyeron mujeres con enfermedad metabólica ósea. Las áreas básicas de la comarca invitan a las participantes para la realización de la encuesta. La extracción sanguínea se realiza en ayunas y las muestras se trasladan a un único laboratorio y se congelan a -80°C hasta su procesamiento:  $\beta$ -CrossLaps® (Elecsys, Roche Diagnostics). La densitometría con morfometría vertebral se realiza en un servicio externo de radiología.

**Resultados:** El índice de participación fue del 80% (n = 457). La edad media era de 64,2  $\pm$  3,6 y el IMC era de 28,87  $\pm$  5,1. El valor de  $\beta$ -CTX fue de 0,429  $\pm$  0,210 ng/ml (valores premenopáusicos: 0,305  $\pm$  0,150). Las mujeres que recibían tratamiento para la osteoporosis (n = 89) mostraron un valor de 0,365  $\pm$  0,228 versus 0,444  $\pm$  0,203 de aquellas que no recibían medicación antiosteoporótica ( $p = 0,003$ ).

Después de excluir a las participantes que recibían tratamiento, se observa que las mujeres con osteoporosis densitométrica presentan valores de  $\beta$ -CTX de 0,529  $\pm$  0,241\* frente a 0,459  $\pm$  0,205\* de las participantes con osteopenia, 0,396  $\pm$  0,170\* de aquellas con valores normales de masa ósea (\* $p < 0,05$ ).

Los niveles de  $\beta$ -CTX de las participantes con antecedentes de fracturas y/o presencia de deformidades morfológicas no presentaban diferencias significativas con los valores medios muestrales.

**Conclusiones:** En una muestra representativa de la población general los valores de  $\beta$ -CTX ayudan a valorar la adherencia al tratamiento antiosteoporótico y a la vez se asocian a los resultados densitométricos categorizados según criterios OMS. Los valores de  $\beta$ -CTX no están alterados en las mujeres con antecedentes de fracturas.

*Estudio financiado por el FIS (PI05/1430).*

**Palabras clave:** marcadores de recambio óseo, osteoporosis.

9

## ESTUDIO DEL EFECTO DEL IBANDRONATO EN LA MICROESTRUCTURA TRABECULAR ÓSEA EN RATAS ORQUIECTOMIZADAS

J.R. Caeiro<sup>1</sup>, S. Dapía<sup>2</sup>, I. Quiroga<sup>3</sup>, M. Montero<sup>4</sup>, M. Rubert<sup>1</sup>, F. Gauss<sup>3</sup> y C. de la Piedra<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. <sup>2</sup>Trabeculae, Empresa de Base Tecnológica S.L. <sup>3</sup>Endocrinología, Hospital Puerta del Hierro. <sup>4</sup>Laboratorio de Fisiopatología Ósea, Fundación Jiménez Díaz. <sup>5</sup>Laboratorio de Fisiopatología Ósea, Roche Diagnostics, Tenzberg, Alemania. <sup>6</sup>Laboratorio de Fisiopatología Ósea, Roche Diagnostics, Tenzberg, Alemania.

La eficacia anti-fractura que el tratamiento con ibandronato (IB), un potente agente anti-resorptivo, causa en la osteoporosis posmenopáusicas, en la osteoporosis corticoidea y en las metástasis óseas está avalada por numerosos estudios clínicos. Sin embargo, existe poca información sobre su efecto en la prevención y tratamiento de la osteoporosis por deficiencia androgénica. Particularmente, no se han llevado a cabo trabajos de investigación para conocer los efectos de regímenes de dosificación intermitente en este tipo de osteoporosis.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es determinar el efecto del tratamiento con IB, administrado diaria (d) o mensualmente (m), en la microestructura trabecular ósea en ratas orquiectomizadas mediante microtomografía computarizada ( $\mu$ -TC).

**Materiales y métodos:** Veinticuatro ratas Wistar macho de 9 meses de edad se orquiectomizaron (OQX) o no (SHAM) y 6 meses después de la cirugía se les administró: vehículo (grupos OQX y SHAM), IB (Roche Diagnostics GmbH, Germany) diario, 1  $\mu$ g/Kg/día (OQX+IBd) o IB mensual, 28  $\mu$ g/Kg/mes (OQX+IBm). Tras 20 semanas de tratamiento, los animales se sacrificaron y se analizaron los fémures izquierdos mediante  $\mu$ -TC (Trabeculae, Empresa de Base Tecnológica S.L.) a una resolución espacial de 11.0  $\mu$ m.

**Resultados:** La orquiectomía (grupo OQX) provocó un deterioro significativo en la microestructura ósea trabecular (disminución en la relación volumétrica ósea (BV/TV), pérdida en el número trabecular (Tb.N) y aumento en la separación trabecular (Tb.Sp)) con respecto al grupo SHAM. Los tratamientos con IBd y IBm, a la dosis indicada, fueron capaces de mejorar de forma significativa la mayoría de los parámetros microestructurales deteriorados por la orquiectomía, causando una disminución en la Tb.Sp y un aumento en la BV/TV, en la conectividad trabecular (Tb.Pf), en el grosor trabecular (Tb.Th) y en el Tb.N, hasta valores similares a los obtenidos para el grupo SHAM. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros microestructurales óseos entre los grupos OQX+IBd y OQX+IBm.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos muestran que los tratamientos con IBd y IBm, a las dosis ensayadas, revierten de forma efectiva, similar y significativa los cambios producidos en la microestructura ósea trabecular por la orquiectomía. Trabajo financiado parcialmente por F. Hoffmann La Roche

**Palabras clave:** ibandronato, orquiectomía, microestructura.

10

## EL POLIMORFISMO CDX2 DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D INFLUENCIA LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

J.M. Mata Granados, A. Casado Díaz, R. Cuenca Acebedo, M.D. Luque de Castro, G. Dorado, R. Santiago Mora y J.M. Quesada  
Endocrinología. Hospital Reina Sofía.

Niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (25OHD<sub>3</sub>) se asocian con reducción de la densidad mineral ósea (DMO). Los polimorfismos del gen receptor de la vitamina D (vdr) se han implicado en la regulación genética de la DMO, aunque la consistencia y el impacto clínico de esas variantes no está suficientemente claro. Nos proponemos valorar la influencia de los polimorfismos del gen vdr sobre la DMO en pacientes posmenopáusicas.

Se estudiaron 223 mujeres posmenopáusicas. La DMO se midió por densitometría radiológica de doble energía en columna lumbar y cuello femoral, se determinó la 25OHD<sub>3</sub> por cromatografía líquida de alta resolución y se genotiparon los polimorfismos BsmI, FokI y Cdx-2 del gen vdr por PCR alelo-específica

Los niveles séricos de 25OHD<sub>3</sub> correlacionaron positivamente con la DMO. Las comparaciones de DMO no mostraron diferencias significativas en función de los genotipos de los polimorfismos estudiados. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia moderada de vitamina D (niveles séricos de 25OHD<sub>3</sub>  $< 50$  nM), las pacientes con genotipo GG del polimorfismo cdx2 presentaban una menor DMO que las heterocigotas GA, con y sin ajustes en función de la edad, tanto en columna lumbar (TScore -0,569 vs -0,098;  $p = 0,02$ ) como en cuello femoral (TScore -0,579 vs -0,005;  $p = 0,016$ ).

Estos resultados indican que el genotipo GG del polimorfismo cdx2, en situaciones de deficiencia en vitamina D, aumenta el riesgo de padecer osteoporosis y probablemente el de fracturas. Nuestros datos constituyen una aproximación fármaco-genómica a las guías clínicas de consenso para la adecuación del estatus nutricional de la vitamina D; y conllevan la necesidad de una vigilancia más rigurosa de los niveles séricos de 25OHD<sub>3</sub> en pacientes con genotipo GG.

*Agradecimientos: Sanyses (Grupo Prasa) y Grupo PAI CTS (413) Junta de Andalucía. Proyecto FIS 05/2226 CM0010/05 and P06-FQM-01515*

**Palabras clave:** vitamina D, polimorfismo gen vdr.

11

### DISMINUCIÓN DE LAS FRACTURAS DE CADERA ENTRE LA POBLACIÓN DE 65 A 74 AÑOS. UNA OBSERVACIÓN DESDE EL PLAN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE OSTEOPOROSIS EN LA COMUNITAT VALENCIANA

J. Quiles, A.M. Fullana, M. Sanz, M. Escolano, \*Comisión Técnica Asesora del Plan de prevención y control de la osteoporosis en la Comunitat Valenciana  
Dirección General de Salud Pública. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

**Fundamento y objetivos:** Durante los años 2003-2006 se ha desarrollado el I Plan de prevención y control de osteoporosis de la Comunitat Valenciana. Dentro de sus objetivos principales se establecieron la disminución de la prevalencia de osteoporosis y la disminución de la incidencia de fracturas osteoporóticas entre la población valenciana. Para la monitorización del segundo objetivo se realiza anualmente una explotación sistemática del Conjunto Mínimo de Bases de Datos (CMBD) Hospitalaria.

**Sujetos y método:** Se ha realizado un seguimiento del CMBD de los hospitales valencianos sobre el número y características de las fracturas, sin gran traumatismo, vertebrales (CIE9: 820), distales de antebrazo (CIE9: 813) y de cadera (CIE9: 805) ocurridas en personas de 65 y más años atendidas en la Comunitat Valenciana, entre los años 2000 y 2006.

Para cada proceso y año se han calculado el número de ingresos anuales (altas por este motivo como diagnóstico principal), la edad media, el número de estancias, la estancia media, la ratio de eventos por sexo y la tasa de ingresos por 105 personas según tres grupos de edad (65-74 años; 75-84 años y 85 y más años), cuyo denominador se obtuvo de los padrones municipales para cada año considerado.

**Resultados:** El número de ingresos anual por fracturas sin grandes traumatismos de cadera, vertebrales y de antebrazo se ha incrementado en valores absolutos entre la población mayor de 64 años de la Comunitat Valenciana. Las altas por fracturas de cadera han pasado de 3.329 en el año 2000 a 4.510 en el año 2006; por fracturas distales de antebrazo se ha pasado de 341 a 496 para el mismo período, mientras que por fracturas vertebrales las cifras se han mantenido estables (270 en año 2000 y 279 en el año 2006). Además, cabe destacar que la estancia media para los procesos de fractura de cadera ha disminuido desde 11,8 días en el año 2000 a 10,9 días en el 2006, permaneciendo igual en fracturas vertebrales y de antebrazo. Al comparar las tasas de ingresos para la población mayor de 64 años se observa un aumento en las correspondientes a las fracturas de cadera y antebrazo y una disminución en las vertebrales (39,5/105 personas en el año 2000 y 35,7/105 personas en 2006).

Al ajustar las tasas por segmentos de edad, observamos una inversión de la tendencia ascendente (2000-03) de la tasa de fracturas de cadera entre 65 y 74 años, a partir del año 2003 pasando de 293,6/105 personas a 149,8/105 personas en 2006.

**Conclusiones:** Se está produciendo una disminución de la incidencia de fracturas de cadera sin gran traumatismo entre la población de 65 y 74 años en la Comunitat Valenciana a partir del año 2003. Para conocer el motivo de este descenso se debe analizar con mayor profundidad diversos factores que pueden influir en este fenómeno: nuevos tratamientos, aparición de guías de actuación diagnóstica y clínica, la implantación del Plan de Prevención y Control de la osteoporosis en la Comunitat Valenciana, y los estilos de vida de las nuevas cohortes poblacionales.

**Palabras clave:** osteoporosis, incidencia de fracturas, estrategias.

\*Formada por: F. Aparisi Rodríguez, R. Belenguier Prieto, J.M. Climent Barberá, J. Calvo Catalá, M. Escolano, Puig, A.M. Fullana Montoro, J.J. García Borrás, V. Giner Ruiz, I. Muñoz Criado, F.J. Nohales Alfonso, J.F. Pastor Oliver, J. Quiles Izquierdo, J. Sanfeliu Genovés y M. Sanz Valero.

12

### EL 52% DE LAS MUJERES MENOPÁUSICAS REFIEREN DOLOR OSTEOARTICULAR INTENSO

E. Rodríguez Bueno<sup>\*1</sup>, E. Ruiz Domingo<sup>\*\*2</sup>, O. Portela Sánchez<sup>\*3</sup>, C. Calvo Cebrian<sup>\*\*4</sup> y M. Fernández Salgado<sup>\*5</sup>  
Ginecología. Consultas de menopausia. P.A.S.S.í R "Sant Andreu"<sup>\*1,3,5</sup> y "Antoni Creus"<sup>\*\*2,4</sup>. I.C.S. Barcelona\* y Tarrasa\*\*

**Objetivo:** Valorar la incidencia de dolor osteoarticular en mujeres menopáusicas.

**Material y método:** Se han analizado 831 mujeres menopáusicas a las que se les entregó para rellenar la Escala Cervantes de calidad de vida en la que en el ítem 16 se interroga sobre la existencia de dolor osteoarticular, valorando las respuestas de 0 a 5, siendo 0 la ausencia de dolor y 5, la existencia de dolor insoportable. La Escala Cervantes es un cuestionario original y específico para valorar la calidad de vida y personalidad de la mujer, perteneciente a la Asociación Española Estudio Menopausia (AEEM). Clasificando las respuestas 0 y 1 como "ausencia de dolor"; 2 y 3 como "dolor ocasional"; 4 y 5 como "dolor intenso-insoportable" se obtienen los siguientes

**Resultados:** De un total de 831 mujeres, 816 contestaron al cuestionario y 15 no contestaron en ese ítem; 164 mujeres han respondido 0 (111) o 1 (53), lo que corresponde a un 21% de las mujeres menopáusicas que han acudido a nuestras consultas careciendo de dolor osteoarticular; 238 mujeres han respondido 2 (94) o 3 (144) lo que determina que un 27% presenta un dolor osteoarticular ocasional; 414 mujeres señalaron 4 (199) o 5 (215) en la Escala, lo que indica que un 52% padecen dolor intenso o insoportable.

**Comentario:** En las consultas nos preocupamos por mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes. Sin embargo, no deja de ser alarmante que un 52% de ellas nos refiera el padecimiento de un dolor intenso-insoportable osteoarticular. Esto obliga a un estudio, abordaje diagnóstico y a una terapéutica mucho más correcta para solucionar un síntoma como el dolor, capaz de mermar la calidad de vida de las mismas

**Palabras clave:** dolor osteoarticular, escala Cervantes, menopausia.

13

## CARACTERIZACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE LA VÍA WNT EN EL TEJIDO ÓSEO MEDIANTE MINI-ARRAYS

J. Velasco<sup>1</sup>, C. Sañudo<sup>1</sup>, I. Calvo<sup>2</sup>, M.A. Alonso<sup>2</sup>, J. Ramiro Prieto<sup>2</sup> y J.A. Riancho<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Medicina Interna, <sup>2</sup>Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital U.M. Valdecilla y Universidad de Cantabria.

La vía Wnt incluye múltiples ligandos, receptores y factores inhibidores, que se expresan de manera diferente en los tejidos. A pesar de su indudable implicación en la actividad osteoblástica, es mal conocido el perfil de expresión en el esqueleto. De ahí que nos hayamos planteado caracterizar el patrón de expresión de los componentes de esta vía en el tejido óseo.

Se obtuvieron muestras del tejido trabecular de las cabezas femorales de 5 pacientes sometidos a cirugía por artrosis o fractura. Tras extraer el ARN, comprobar su calidad y someterlo a una reacción de retro-transcripción, se determinó la expresión de 84 genes relacionados con la vía Wnt mediante un "mini-array" y amplificación por PCR en tiempo real (Superarray). Los resultados se normalizaron respecto a la expresión de 6 genes constitutivos y se compararon con el nivel de expresión de un "pool" de ARN humano obtenido a partir de diversas líneas celulares (Stratagene).

Entre los agonistas Wnt, el Wnt3A y el Wnt4 presentaban un nivel de expresión al menos 10 veces mayor en el hueso que en el ARN control. Entre los inhibidores de la vía Wnt, los genes FRZB, SRRP4 y WIF1 mostraban una expresión preferente en el hueso.

En conclusión, estos resultados indican que determinados elementos activadores e inhibidores de la vía Wnt se expresan de manera preferente en el hueso y son candidatos atractivos para investigar su papel como nuevas dianas terapéuticas.

Financiado por FIS 06/34.

Palabras clave: Wnt, osteoblastos, osteoporosis, artrosis.

14

## EFFECTOS DEL ALENDRONATO Y RALOXIFENO EN CULTIVOS PRIMARIOS DE OSTEÓBLASTOS HUMANOS SOBRE EL SISTEMA OPG/RANKL

M. Giner García, M.J. Ríos Moreno, M.J. Montoya García y M.A. Vázquez Gámez, R. Moruno García, M.J. Miranda García y R. Pérez Cano  
 Unidad de Osteoporosis. Departamento de Medicina. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

**Introducción:** El sistema OPG/RANKL modula la actividad del remodelado óseo. El alendronato (ALE) y el raloxifeno (RLX) son fármacos antiresorptivos que reducen la pérdida ósea y el riesgo de fracturas y podrían actuar, al menos en parte, a través de este sistema.

**Objetivos:** Evaluar el efecto del ALE y RLX sobre la secreción de OPG y la expresión de ARNm de OPG y RANKL en cultivos primarios de osteoblastos humanos (hOB), de pacientes con osteoporosis (OP) y comparar los resultados con un grupo de pacientes con osteoartritis (OA). M & M: Hemos obtenido el cultivo de hOB a partir de biopsias óseas de 39 pacientes sometidos a artrodesis de cadera o rodilla, 21 por fractura osteoporótica (80+8 años) y 18 por artrosis (73+6 años). Tras la confluencia celular, cuantificamos los niveles de secreción proteica de OPG (ELISA) y la expresión génica de OPG y RANKL (RT-PCR) en condiciones basales y tras incubación con ALE (10-6M), RLX (10-7M), 17-beta estradiol (E) (10-7M), 1,25(OH)2D3(10-8M) (VD) y E+VD durante 24h. Los resultados fueron analizados estadísticamente con t-Student y ANOVA (SPSS14.0). Los valores se representan como media + E.S.

**Resultados:** El tiempo de confluencia celular se relacionó positivamente con la edad ( $r = 0,358$ ,  $p = 0,05$ ). Los cultivos de hOB de pacientes OP, tras el ajuste por la edad, crecieron más lentamente que los controles ( $31 \pm 2$  días y  $20,4 \pm 1$  día, respectivamente,  $p < 0,05$ ) - La secreción proteica de OPG fue significativamente superior en el grupo OP respecto al grupo OA en todos los puntos analizados ( $p < 0,05$ ). No encontramos diferencias significativas entre los valores basales y los obtenidos tras los distintos tratamientos estudiados. Alendronato y raloxifeno indujeron un ligero aumento de la expresión génica de OPG, aumentaron el doble la de ARNm de RANKL, llegando a ser significativa para el grupo OP ( $218+35$  para ALE y  $215+35$  RLX;  $p < 0,05$ ) y también elevaron la ratio RANKL/OPG en ambos grupos de estudio (OP-ALE  $191+56$ ; OP-RLX  $218+56$ ; OA-ALE  $218+56$ ; OA-RLX  $192+49$ ). La VD y E+VD produjeron un aumento significativo de la expresión de RANKL en el grupo OP ( $243+52$  y  $251+48$  respectivamente;  $p = 0,03$ ) y de la ratio RANKL/OPG ( $255+60$  y  $264+57$  respectivamente;  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Estos resultados indican una acción directa del alendronato y raloxifeno sobre el cultivo de hOB primario aislado de pacientes osteoporóticos, ejerciendo una actividad estimulante sobre la expresión génica de RANKL que podría tener repercusiones sobre el remodelado óseo de estos pacientes.

Palabras clave: cultivos hOB, sistema RANKL/OPG, alendronato, Ralo.

15

## EFICACIA DEL PAMIDRONATO (APD) EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS. ANÁLISIS SOBRE SU EFECTO EN EL REMODELADO ÓSEO, PARÁMETROS DEL METABOLISMO MINERAL, FUNCIÓN RENAL, MASA ÓSEA Y FRACTURAS

M.V. Hernández<sup>1</sup>, P. Peris<sup>1</sup>, A. Monegal<sup>1</sup>, L. Alvarez<sup>2</sup>, R. Reyes<sup>1</sup>, A. Martínez-Ferrer<sup>1</sup>, A. Muxí<sup>2</sup> y N. Guañabens<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Reumatología, <sup>2</sup>Bioquímica Clínica y <sup>3</sup>Medicina Nuclear. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

**Introducción:** Los bisfosfonatos administrados por vía endovenosa pueden ser eficaces en pacientes con osteoporosis que no toleran su administración por vía oral y permiten, además, asegurar su adherencia al tratamiento. Sin embargo, son necesarios estudios que analicen la eficacia y seguridad de este tratamiento.

**Objetivo:** Analizar los efectos secundarios y la respuesta al tratamiento con APD en el remodelado óseo, la densidad mineral ósea (DMO), las fracturas y los parámetros del metabolismo mineral en pacientes con osteoporosis (OP) que han intolerado y/o presentan contraindicaciones para el tratamiento con bisfosfonatos orales.

**Métodos y resultados:** Se analizaron de forma prospectiva 17 pacientes con OP (edad  $66,8 \pm 9,4$  años), 64,7% eran mujeres, 81,2% tenían fracturas vertebrales previas. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con APD (30 mg/e.v. cada 3 m. durante 1 año). Se determinaron: PINP (como marcador de formación ósea) y NTX en orina (como marcador de resorción), Ca, P, PTH, 25-OH vit D, creatinina, calciuria, aclaramiento de creatinina (Cl creat) y  $\beta_2$  microglobulina en orina ( $\beta_2$ ), antes de iniciar el tratamiento (basal) y posteriormente, a la semana de iniciar el tratamiento (1-S) y cada 3 m. (antes de cada infusión) durante 1 año. Además, se analizó la DMO lumbar y femoral al inicio y al año de tratamiento, los efectos secundarios y el desarrollo de nuevas fracturas.

	Basal	1-S	6-M	1-A
PINP ng/ml	28 ± 19	33 ± 21	34 ± 27	42 ± 37
NTX nM BCE/mM	37 ± 22	25 ± 24*	47 ± 49	50 ± 40
Ca mg/dl	9,3 ± 0,5	9,3 ± 0,5	9,2 ± 0,4	8,9 ± 0,6
P mg/dl	3,4 ± 0,5	3,3 ± 0,6	3,5 ± 0,4	3,4 ± 0,6
PTH pg/ml	45 ± 17	76 ± 43*	55 ± 31	56 ± 29
25-OH vit D ng/ml	30 ± 13	27 ± 10	24 ± 10	22 ± 8,7
Creatinina mg/dl	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1*
Cl creat ml/min	61 ± 20	59 ± 18	62 ± 21	72 ± 24*
$\beta_2$ $\mu$ g/g creat	109 ± 84	142 ± 175	389 ± 568	113 ± 75
Calciuria mg 24 h	178 ± 134	164 ± 90	122 ± 83	146 ± 103
DMO Lumbar g/cm <sup>2</sup>	0,781 ± 0,137	-	-	0,792 ± 0,135
DMO femur T g/cm <sup>2</sup>	0,729 ± 0,151	-	-	0,720 ± 0,162

(media ± DE) \*  $p < 0,05$  respecto a basal.

A la semana de iniciar el tratamiento se observó una disminución significativa del NTX (32,4%) y un aumento de la PTH (66%). Sin embargo, los valores de NTX fueron similares al valor basal a los 3 m. y en todos los controles posteriores. A lo largo del estudio no se observaron cambios significativos en el resto de parámetros analizados ni se alteró la función renal. 10 pacientes (58%) presentaron nuevas fracturas vertebrales. El 29% de pacientes presentaron sí. pseudogripal tras la infusión de APD, y una paciente requirió la retirada del tratamiento por efectos adversos.

**Conclusión:** El tratamiento con APD (30mg e.v.cada 3 meses), no altera la función renal. Sin embargo, el desarrollo de nuevas fracturas en más del 50% de los pacientes y la ausencia de cambios significativos en el remodelado óseo durante el seguimiento sugieren que este tratamiento, a la dosis administrada, no es eficaz en el tratamiento de la osteoporosis.

Palabras clave: pamidronato, osteoporosis, remodelado óseo.

16

## VALORACIÓN DE LA "ALMOHADILLA GRASA", MEDIANTE DXA, COMO FACTOR PROTECTOR DE FRACTURA DE CADERA

L. del Río, S. Di Gegerio, M. García, E. Bonel, C. Sole y J. Rosales  
 Densitometría Ósea. CETIR. Centre Mèdic.

Aunque el principal factor de riesgo de fractura de cadera es la disminución de la resistencia del tejido óseo por pérdida de densidad mineral, las caídas y traumatismos directos son habitualmente los factores desencadenantes de la fractura del fémur proximal. El tejido adiposo que rodea este sector articular se comporta como un factor protector frente a las fracturas de fémur debido a su capacidad para absorber y disipar la energía de los traumas directos. Por otro lado, la técnica de densitometría DXA permite la medición de la composición corporal en un modelo de tres componentes (masa ósea, masa grasa y masa magra). El objetivo de este trabajo ha sido la evaluación del componente graso, cuantificado mediante DXA, que rodea al tercio proximal del fémur como factor de riesgo de fractura de cadera.

**Pacientes:** 64 pacientes de ambos sexos (56 mujeres y 8 hombres) con antecedentes de haber sufrido más de dos caídas el último año. 41 pacientes de sexos que han sufrido recientemente fracturas del tercio proximal de fractura (2-6 meses) con 63 de edad media (32a-84 a), 23 pacientes sin fractura de cadera, de 60 años de edad (30a-82a). Ambos grupos no mostraban diferencias significativas en su peso, índice masa corporal, densidad cuello de fémur o densidad de área total de fémur.

**Método:** Los pacientes fueron explorados mediante técnica DXA en columna lumbar, fémur, y cuerpo entero. Se consiguieron mediciones de CMO, DMO total, factor R (proporción de tejido graso) en región glútea, masa grasa en región de caderas y masa grasa total. Tratamiento estadístico: División de los resultados en cuartiles, cálculo del riesgo relativo expresado en forma de odds. Prueba del chí-cuadrado, tomando el cuartil de mayor cantidad de masa grasa y de densidad ósea como referencias. Se estimó el impacto de la grasa glútea en las fracturas de fémur, ajustando por el resto de variables, mediante estadístico ANOVA.

**Resultados:** El grupo con menor cantidad de tejido adiposo en región glútea, cuartil 1 mostraba un elevado riesgo con odds de 3,01, frente a un riesgo de 0,46 (protector) en el grupo de cuartil 3. No existieron diferencias significativas tras ajustar por la DMO y CMO de fémur proximal.

**Conclusión:** El tejido adiposo situado en la región glútea puede cuantificarse mediante técnica DXA en exploraciones convencionales de fémur proximal, comportándose como un factor de riesgo adicional e independiente de la densidad ósea con capacidad protectora sobre traumas directos.

Palabras clave: densitometría, fractura de fémur.

17

### LA INTERVENCIÓN EDUCATIVA COMO SOPORTE DE LA TERAPIA Y MEJORA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN LA OSTEOPOROSIS

R. Belenguier-Prieto<sup>1</sup>, J.F. Pastor-Oliver<sup>2</sup>, J. L. González-Perales<sup>1</sup>, J. Alcalde-Domínguez<sup>3</sup>, H. Martín Valles<sup>4</sup> y M. Puchades Gómez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital 9 de Octubre, Valencia, <sup>2</sup>Hospital Marina Alta Dénia, Alicante, <sup>3</sup>C.S. de Torre I, Valencia, <sup>4</sup>C.S. de Alzira I, <sup>5</sup>C. S. Alfajar, Valencia.

**Introducción:** Las terapias prolongadas o crónicas en Osteoporosis adolecen de abandonos e incumplimientos que interfieren las intervenciones médicas, restando efectividad a la terapéutica y agravando la evolución natural del proceso.

**Objetivo:** Evaluar el impacto de un refuerzo educativo en el cumplimiento terapéutico de la Osteoporosis en pacientes con seguimiento en Atención Primaria.

**Material y métodos:** Se desarrolló un estudio longitudinal prospectivo sobre una muestra de 486 mujeres (455 + sobremuestreo de 10%). La permanencia en el estudio fue de 12 meses con 4 controles. Se obtuvieron 441 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión: edad, osteoporosis diagnosticada previamente, tratamiento habitual y ausencia de patologías de enmascaramiento. Se establecieron dos grupos: "Con intervención educativa" (CI), 285 mujeres; "Sin intervención educativa": (SI) 156 mujeres.

La intervención educativa consistió en: 1. Crear en los centros de salud relacionados un programa piloto de enfermería/matronas que se ocupara del control de la osteoporosis en una primera fase y luego de otras enfermedades del aparato locomotor prevalentes y crónicas. 2. El médico y las enfermeras/matronas del programa antedicho explicaron exhaustivamente a las pacientes: qué es la osteoporosis, la importancia de seguir el tratamiento prescrito, la conveniencia de llevar una dieta equilibrada y rica en calcio, y la necesidad de llevar unos hábitos de vida saludables, realizando un ejercicio físico adecuado que incluya 30/60 minutos de paseo 3-4 veces por semana, tomando el sol. 3. En un grupo de pacientes se realizó además una llamada telefónica para verificar que estaban tomando la medicación en los meses 2<sup>o</sup> y 7<sup>o</sup> del año que duró el estudio. Se realizaron dos mediciones comprobatorias de densidad ósea y pruebas hematológicas estándar. Se aplicó el cuestionario de calidad de vida "Qualeffo" al inicio y el final del estudio. Los datos se recogieron en una base de datos Access y se procesaron con SPSS.

**Resultados:** Las mujeres presentaron un rango de edad entre 55 y 84 años, los grupos de comparación no presentaron diferencias (Media CI: 65,46 años; Media SI: 66,64 años). De igual modo los valores nivel educativo y tiempo de diagnóstico fueron equiparables. Las pérdidas del seguimiento de pacientes fueron del 32% para el total de la población y el tiempo. La comparación entre grupos muestra una mayor pérdida de seguimientos en el grupo sin intervención educativa (43,59%) frente al grupo con intervención (25,61%). Los abandonos de tratamiento presentaron una Odds-Ratio de 2,24 mayor en el grupo sin intervención educativa ( $p < 0,05$ ). Cabe destacar que en el grupo CI, las pacientes que no abandonaron el estudio, cumplieron el 100% del tratamiento; mientras el grupo SI que persiste abandonan el tratamiento el 41%.

**Conclusiones:** 1. La intervención educativa representa una opción sencilla y viable para motivar la adherencia al tratamiento. 2. Las pérdidas son mayores, a igual nivel de estudios y edad, en los grupos donde el contacto médico paciente se reduce a la prescripción. 3. La creación del programa de salud de enfermería/matronas en osteoporosis ha demostrado una mejor adherencia al tratamiento en los centros en que se ha implantado, de ahí la conveniencia de implantarlo en los centros de salud.

**Palabras clave:** adherencia, intervención educativa.

18

### EFFECTO A LARGO PLAZO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CALCIDIOL EN LA FUNCIÓN PARATIROIDEA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

M. Rodríguez García<sup>1</sup>, C. Gómez Alonso<sup>1</sup>, C. Di Gioia<sup>1</sup>, S. Piazza<sup>1</sup>, M.T. Fernández Coto<sup>2</sup>, M. Nates Díaz<sup>1</sup> y J.B. Cannata-Andía<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Metabolismo Óseo y Mineral, Instituto Reina Sofía de Investigación. <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

La concentración de 25(OH)D<sub>3</sub> es el mejor indicador del estatus de vitamina D en el organismo y "los niveles adecuados" han sido redefinidos recientemente tanto para población general como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Además, estudios recientes han demostrado la importancia de las concentraciones 25(OH)D<sub>3</sub> en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario.

El objetivo del estudio ha sido determinar los niveles de vitamina D existentes en pacientes con Tx renal y los efectos de la suplementación de la misma tanto respecto a los niveles séricos alcanzados como a su relación con los niveles de PTHi circulantes.

Se estudiaron 139 pacientes con Tx renal funcionante, 86 mujeres, 53 hombres, edad media 52,8±12,9 años, tiempo Tx 4,6±4,4 años que fueron remitidos a nuestro Servicio para evaluación del metabolismo óseo y seguidos durante un periodo de 4 años. Los pacientes recibieron o no tratamiento con 25(OH)D<sub>3</sub> en función de los valores basales de vitamina D/PTH, calcemia y calciuria.

Se observaron valores adecuados de 25(OH)D<sub>3</sub> (> 30 ng/ml) en el 14% de los pacientes y déficit severo (< 10 ng/ml) en el 15,4% de los pacientes. Al inicio del estudio, en el análisis de regresión múltiple, la PTHi se correlacionó de manera independiente y de forma positiva con Ca, P, Cr, 1,25 (OH)D<sub>3</sub> y sexo y de manera negativa con la concentración de 25(OH)D<sub>3</sub>. La suplementación con calcidiol normalizó de forma rápida a concentraciones medias adecuadas de 25 (OH)D<sub>3</sub> expresadas en ng/ml

	Basal	1 año	2 años	3 años	4 años
No vitamina D	21 ± 11	29 ± 11	27 ± 5	29 ± 10	24 ± 9
< 9000 UI/mes	20 ± 9	25 ± 9	32 ± 11	29 ± 14	32 ± 17
9000-16000 UI/mes	19 ± 10	33 ± 17	34 ± 15	33 ± 18	29 ± 14
>16000 UI/mes	15 ± 12	31 ± 1532 ± 20	38 ± 16	44 ± 29	

La correlación entre los niveles de 25 (OH)D<sub>3</sub> y PTHi (basal  $r = -0,23$ ,  $p < 0,07$ ) desapareció durante los dos años iniciales de tratamiento reapareciendo al cuarto año ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,07$ ) sin correlacionarse los niveles de calcitriol con PTHi ( $r = 0,09$ , NS). La concentración de calcitriol circulante se correlacionó de forma positiva con la concentración de 25 (OH)D<sub>3</sub>.

**Conclusión:** La suplementación con calcidiol, a dosis ajustadas al contexto clínico de los pacientes Tx (y con independencia de otros tratamientos con efectos sobre el metabolismo óseo) permite alcanzar concentraciones medias adecuadas a corto plazo, si bien no se alcanza la relación fisiológica entre PTHi y 25 (OH)D<sub>3</sub> hasta los cuatro años de tratamiento, probablemente reflejo del tiempo de carencia en la recuperación de la sensibilidad del tejido glandular a la vitamina D.

**Palabras clave:** vitamina D, PTH, Trasplante renal.

19

## EFFECTOS DE LAS TIAZIDAS SOBRE LA MASA ÓSEA Y LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE LA REMODELACIÓN EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

J. Martínez<sup>1</sup>, J.L. Hernández<sup>2</sup>, J.M. Olmos<sup>1</sup>, E. Pariente<sup>1</sup>, C. Valero<sup>1</sup>, P. García<sup>2</sup>, D. Nan<sup>1</sup>, G. Pinedo<sup>2</sup> y J. González Macías<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. Santander. <sup>2</sup>Centro de Salud "José Barros". Camargo. Universidad de Cantabria. Santander.

**Objetivos:** Valorar los efectos del tratamiento con tiazidas sobre los marcadores bioquímicos de la remodelación y la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas atendidas en un Centro de Salud de Cantabria.

**Métodos:** En un estudio poblacional de cribado de osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas se excluyeron las previamente diagnosticadas de osteoporosis y las que presentaban causas de osteoporosis secundaria (tratamiento con glucocorticoides). El resto de las mujeres se dividió en dos grupos, de acuerdo con que estuvieran (n = 105) o no (n = 350) tratadas con tiazidas. La razón de este tratamiento fue el padecimiento de hipertensión en el 96% de los casos. Se determinaron los niveles séricos del péptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP), telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I ( $\beta$ -CrossLaps, CTX-S), parathormona (PTHi) y 25OH vitamina D (25OHD), así como la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) (DEXA; Hologic QDR 4500).

**Resultados:** La media de edad de las mujeres tratadas con tiazidas fue de 65 ± 8 años y en las no tratadas de 61 ± 9 años (p < 0,005). También fue mayor el peso medio 74 ± 14 vs 69 ± 11 Kg; p < 0,001) y el índice de masa corporal (IMC: 30,5 ± 5,4 vs 28,3 ± 4,6 Kg/m<sup>2</sup>; p < 0,001). Las mujeres tratadas con tiazidas presentaban una disminución significativa en los marcadores de formación (PINP: 38,9 ± 18,2 vs 47,4 ± 19,1 ng/ml; p < 0,001) y resorción (CTX-S: 0,277 ± 0,172 vs 0,383 ± 0,187 ng/ml; p < 0,001), mientras que no hubo cambios significativos en los niveles de PTHi (53 ± 16 vs 52 ± 19 pg/ml), ni de 25OHD (23 ± 11 vs 26 ± 14 ng/ml). El grupo que recibía tiazidas presentaba una mayor DMO en CL (0,955 ± 0,170 vs 0,908 ± 0,130 g/cm<sup>2</sup>; p < 0,02), aunque no se observaron diferencias significativas en la DMO de la cadera (CF: 0,744 ± 0,110 vs 0,720 ± 0,116; CT: 0,885 ± 0,124 vs 0,863 ± 0,124). Estos cambios permanecieron siendo significativos tras ajustar por la edad, el peso y el IMC en el análisis de regresión múltiple. Conclusiones: El uso de tiazidas se asocia con una reducción en los marcadores de la remodelación y un aumento de la densidad mineral ósea en la CL en las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, no se observan cambios en la PTH ni en la vitamina D.

Financiado con beca FIS PI05 0125

**Palabras clave:** tiazidas, marcadores remodelación, masa ósea.

20

## EL TRATAMIENTO CON IBANDRONATO DIARIO O MENSUAL RESTABLECE LA MASA ÓSEA EN RATAS MACHO CON DÉFICIT ANDROGÉNICO

I. Quiroga<sup>1</sup>, M. Montero<sup>2</sup>, M. Rubert<sup>2</sup>, M. Díaz Carriel<sup>3</sup>, F. Bauss<sup>4</sup> y C. de la Piedra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología, Hospital Puerta de Hierro. <sup>2</sup>Biología Laboratorio de Patología Osteoarticular, Hospital Jiménez Díaz. <sup>3</sup>Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz. <sup>4</sup>Pharma Research Penzberg, Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Alemania.

El ibandronato (IB) es un potente bifosfonato que ha sido aprobado en varios países para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas y las metástasis óseas. Sin embargo, está poco estudiado su efecto en la osteoporosis masculina debida a la falta de andrógenos. En particular, la administración intermitente del IB no ha sido estudiada aún en este grupo. El objetivo de este trabajo fue estudiar la capacidad del IB, administrado diaria (d) o mensualmente (m), para revertir los efectos deletéreos producidos por la orquidectomía en el hueso. Se han estudiado 40 ratas Wistar macho de 9 meses de edad, que se distribuyeron en los siguientes grupos: un grupo control (SHAM) y tres grupos orquidectomizados (OQX). Los animales fueron tratados con vehículo (SHAM y OQX), con IB (Roche Diagnostics GmbH, Germany) diario, 1 µg/Kg/día (OQX+IBd) o con IB mensual, 28 µg/Kg/mes (OQX+IBm) durante 20 semanas, comenzando el tratamiento 6 meses después de la cirugía. Después del sacrificio se determinaron la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y fémur izquierdo mediante DEXA. También se determinaron marcadores de resorción (isoenzima 5b de la fosfatasa ácida tartrato resistente, FATR 5b) y de formación (osteocalcina, BGP) mediante ELISA's específicos de rata. Cuando se comparó la DMO en columna lumbar y fémur del grupo OQX respecto del grupo SHAM, estos valores fueron significativamente menores en el grupo OQX. Ambos tratamientos con IB consiguieron revertir los niveles de DMO observados en las ratas OQX hasta valores similares a los de las ratas SHAM. No se vieron diferencias entre las dos pautas de tratamiento con IB. Las ratas OQX presentaron valores significativamente elevados de BGP respecto a los observados en las ratas SHAM, mientras que los valores de FATR 5b se mantuvieron sin diferencias. Los tratamientos con IBd y con IBm consiguieron un descenso significativo de BGP y de FATR 5b en las ratas OQX tratadas hasta conseguir valores significativamente menores que los de las ratas SHAM. Los resultados anteriores sugieren que el tratamiento diario con IB es tan efectivo como el tratamiento mensual para revertir los cambios producidos en la masa ósea y marcadores de remodelado de ratas con déficit androgénico, siempre y cuando la cantidad acumulada final tanto en un tratamiento como en otro sea similar.

Trabajo financiado parcialmente por F Hoffmann La Roche

**Palabras clave:** ibandronato, orquidectomía, osteopenia.

21

## FACTORES GENÉTICOS Y ANTROPOMÉTRICOS DETERMINANTES DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA TRANSPORTADORA DE HORMONAS SEXUALES (SHBG) Y ESTRADIOL LIBRE

M.T. Zarrabeitia<sup>1</sup>, C. Valero<sup>2</sup>, V. Mijares<sup>1</sup>, M. García Unzueta<sup>3</sup>, J.A. Amado<sup>3</sup>, J. González Macías<sup>2</sup> y J.A. Riancho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Legal, <sup>2</sup>Endocrinología, <sup>3</sup>Medicina Interna, Universidad de Cantabria. Santander.

<sup>2,3</sup>Hospital U.M. Valdecilla

La biodisponibilidad de estradiol influye en la homeostasis de diferentes tejidos, incluido el hueso. Los niveles de estradiol libre dependen no sólo de la síntesis hormonal sino también de la concentración de la proteína transportadora (SHBG). El objetivo de este trabajo fue determinar si un polimorfismo frecuente descrito en la región promotora del gen de la SHBG influye en los niveles circulantes de SHBG y estradiol libre. Se estudiaron 282 mujeres postmenopáusicas en las que se midieron los niveles de SHBG por ELISA y estradiol por RIA. Se calculó el índice de estradiol libre como el cociente molar entre estradiol y SHBG. Se aisló el ADN de sangre periférica y se determinaron los alelos del gen de la SHBG (rs 1799941) mediante un ensayo con sondas Taqman. La frecuencia de los genotipos fue AA 7%, AG 36% y GG 57%. Hubo una asociación estadísticamente significativa entre el genotipo y los niveles circulantes de SHBG (p = 0,01). La edad se correlacionó también con los niveles de SHBG (r = 0,14; p = 0,01), mientras el peso mostró una correlación negativa (r = -0,27; p < 0,001). Al ajustar por esos factores, el genotipo seguía mostrando una fuerte asociación con los niveles de SHBG: AA 76 ± 5, AG 63 ± 3 y GG 56 ± 2 (p = 0,004). Consecuentemente, aunque no había relación entre el genotipo y los niveles de estradiol total, el genotipo sí se asociaba a diferencias significativas en los niveles de estradiol libre (p = 0,02). En conclusión, estos resultados demuestran que los niveles de estradiol libre dependen de factores genéticos y antropométricos en las mujeres postmenopáusicas y revelan la importancia especial de este polimorfismo del gen de la SHBG.

**Palabras clave:** estradiol, polimorfismos, genética.

22

## LA PROSTAGLANDINA E2 (PGE2) INDUCE LA SÍNTESIS DE OPG Y RANKL EN CONDROCITOS HUMANOS ARTRÓSCICOS EN CULTIVO A TRAVÉS DE SUS RECEPTORES EP2/EP4

R. Largo, J. Moreno-Rubio, L. Tardío y G. Herrero-Beaumont

Laboratorio de Patología Osteoarticular. Servicio de Reumatología, Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

**Antecedentes:** La artrosis es una enfermedad articular degenerativa que asienta en el cartilago y el hueso subcondral. Los condrocitos sintetizan y expresan las proteínas del sistema RANK (receptor activador del factor NFB) / RANKL (ligando de RANK) / OPG (osteoprotegerina). Sin embargo, no se conoce ni la función, ni los mecanismos que regulan estas proteínas en dicha estirpe celular. La PGE2 es el prostanoides más abundante en la articulación artrósica. De hecho, es la diana terapéutica por excelencia en esta enfermedad, y puede actuar a través de 6 diferentes receptores específicos (receptores EP).

**Objetivo:** Estudiar la participación de la PGE2 en la expresión y síntesis de las proteínas del sistema RANK/RANKL/OPG en condrocitos procedentes de enfermos con artrosis.

**Métodos:** Los condrocitos se cultivaron a partir de cartilago obtenido de enfermos con artrosis sometidos a una artroplastia total de rodilla. Las células confluentes se depleccionaron de suero, se estimularon y, tras el tiempo de incubación indicado, se recogieron para extraer ARN y proteínas, o bien se lisaron en el tampón adecuado para extraer las membranas celulares mediante ultracentrifugación. Los experimentos de expresión génica se realizaron mediante la técnica de PCR cuantitativa a tiempo real (7500, Applied Biosystems) empleando las sondas Taqman adecuadas (Applied Biosystems); mientras los estudios de proteínas se realizaron mediante Western blot en extractos de célula total (OPG) o en extractos de membranas celulares (RANKL) empleando anticuerpos específicos para OPG (Chemicon) y RANKL (Bionova).

**Resultados:** La PGE2 indujo en los condrocitos un incremento en la expresión génica y en la síntesis proteica de OPG que fue variable con el tiempo y con la dosis, con un máximo a las 24 h de incubación (gen: 2,8 veces; proteína: 3,5 veces, PGE2 10-6M, respecto a células no estimuladas). La PGE2 también indujo la expresión génica de RANKL de forma dosis y tiempo dependiente, con un máximo a las 24 horas (gen: 8 veces, PGE2 10-6M). Aunque a todas las dosis de PGE2 estudiadas se indujo un incremento de RANKL en la membrana celular, la cantidad de RANKL fue inversamente proporcional a la cantidad de PGE2, con un máximo de 20 veces de incremento para PGE2 10-8M, con respecto a células sin estimular. Los resultados obtenidos para PGE2 se reprodujeron estimulando las células con agonistas de los receptores EP2/EP4 de la PGE2, mientras que los agonistas de los receptores EP1 o EP3 no rindieron ningún resultado significativo.

**Conclusiones:** La PGE2 activa la expresión y síntesis de la OPG y, en cantidades muy superiores, la de RANKL en condrocitos artrósicos humanos. Dicho efecto se produce a través de los receptores EP2/EP4. Estos datos sugieren que la PGE2, mediador clave en la patogenia de la artrosis, podría regular in vivo la síntesis y liberación del principal sistema regulador del metabolismo óseo por los condrocitos articulares. Este mecanismo, no estudiado aún, permitiría a los condrocitos controlar la actividad de las células óseas subcondrales.

**Palabras clave:** condrocitos, OPG, RANKL, PGE2, artrosis.

23

### EVOLUCIÓN DE LA MASA ÓSEA EN UN MODELO ANIMAL DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO (HPT2<sup>o</sup>) CON REPERCUSIÓN VASCULAR

M. Naves Díaz, N. Carrillo López, P. Román García, D. Álvarez Hernández, A. Rodríguez Rebollos y J.B. Cannata Andía  
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación, Hospital Universitario Central de Asturias.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la evolución de la masa ósea a nivel de hueso cortical y trabecular según la progresión de HPT2<sup>o</sup> y la presencia de calcificaciones vasculares en un modelo animal.

Se emplearon 89 ratas Wistar macho de 3 meses de edad a las que se les sometió a una insuficiencia renal crónica 7/8. Una vez practicada la intervención quirúrgica, el grupo fósforo alto (FA) recibió una dieta con alto contenido en fósforo (0,9%) mientras que el grupo con fósforo normal (FN) siguió con una dieta normal de fósforo (0,6%). Transcurridas 4, 8, 12, 16 y 20 semanas de tratamiento se fueron sacrificando animales para analizar la evolución del HPT2<sup>o</sup> y la aparición de calcificaciones aórticas. Al momento del sacrificio, en el suero se determinaron parámetros bioquímicos, la presencia de calcificaciones aórticas se analizó mediante histología y la tibia derecha se utilizó para su análisis densitométrico e histomorfométrico.

Los animales del grupo FA tuvieron un aumento progresivo del HPT2<sup>o</sup>, alcanzando al final del tratamiento (20 semanas) un grado de HPT2<sup>o</sup> y de insuficiencia renal superior al del grupo FN (PTH: 1817 ± 978 vs 74 ± 53 pg/mL y urea: 200 ± 52 vs 118 ± 38 mg/dL respectivamente). A nivel densitométrico en la tibia (tabla), solo se manifestaron diferencias óseas significativas a nivel cortical (tibia distal) a partir de la semana 16 de tratamiento, mientras que esas diferencias significativas no se observaron en ningún momento del estudio a nivel trabecular (tibia proximal).

En la semana 20 de tratamiento, aquellos animales con calcificaciones aórticas (66% de los animales), tuvieron pérdidas óseas tanto a nivel cortical (grupo FA con calcificaciones = 214 ± 68 mg/cm<sup>2</sup> respecto grupo FA sin calcificaciones = 251 ± 77 mg/cm<sup>2</sup>, p < 0,001) como a nivel trabecular (grupo FA con calcificaciones = 285 ± 216 mg/cm<sup>2</sup> respecto al grupo FA sin calcificaciones = 329 ± 191 mg/cm<sup>2</sup>, p = 0,010).

		4 semanas	8 semanas	12 semanas	16 semanas	20 semanas
Tibia distal (mg/cm <sup>2</sup> )	P alto	224 ± 84	236 ± 145	239 ± 93	247 ± 67	236 ± 200
	Control	230 ± 76	243 ± 117	247 ± 123	264 ± 117*	276 ± 100*
Tibia proximal (mg/cm <sup>2</sup> )	P alto	266 ± 210	303 ± 241	302 ± 187	324 ± 239	311 ± 295
	Control	272 ± 122	307 ± 135	318 ± 192	324 ± 186	335 ± 220

\*p < 0,005 grupo control respecto grupo fósforo (P) alto

En resumen, la presencia de HPT2<sup>o</sup> se asoció con una menor masa ósea a nivel cortical que no se observó a nivel trabecular. No obstante, la presencia de calcificaciones aórticas en aquellos con HPT2<sup>o</sup> se asoció con menor masa ósea cortical y trabecular, sugiriendo la existencia de una relación entre la presencia de calcificaciones vasculares y la pérdida de masa ósea.

Palabras clave: hiperparatiroidismo secundario, calcificación, DMO.

24

### ESTUDIO DE LA MASA ÓSEA EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

S. Holgado<sup>1</sup>, J.M. Sancho<sup>2</sup>, C. Biosca<sup>3</sup>, A. Olivé<sup>1</sup>, J.M. Ribera<sup>2</sup>, L. Mateo<sup>1</sup>, G. Cañellas<sup>1</sup>, E. Riera<sup>1</sup>, E. García-Casares<sup>1</sup>, E. García-Melchor<sup>1</sup>, S. Minguez<sup>1</sup>, M. Morgades<sup>2</sup>, F. Millá<sup>2</sup>, E. Feliú<sup>2</sup> y X. Tena<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Sección de Reumatología, <sup>2</sup>Servicio de Hematología y <sup>3</sup>Servicio de Análisis, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

**Objetivos:** 1. Determinar los cambios en la DMO de los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). 2. Estimar las diferencias en la DMO entre el trasplante autogénico y alogénico. 3. Determinar la concentración de osteoprotegerina (OPG) sérica y correlacionarla con la DMO. 4. Valorar el remodelado óseo.

**Métodos:** Estudio prospectivo de 98 pacientes con hemopatías malignas que recibieron un TPH. Se recogieron de forma previa al trasplante las características clínicas de la enfermedad de base y tratamientos realizados. Se determinó antes del trasplante y a los 3, 6 y 12 meses tras éste, el telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (NTX) y el propéptido aminoterminal del procólgeno tipo 1 (P1NP). Se obtuvieron valores de osteoprotegerina (OPG) previos al trasplante y a los 6 meses. Se practicó una densitometría ósea en columna lumbar y cuello de fémur (Lunar Prodigy) de forma basal y a los 6, 12 meses tras el trasplante.

**Resultados:** Media de edad (DE) 44 (12) años; 45 (45,9%) eran mujeres; 54 (55%) recibieron un TPH autogénico y 44 (45%) alogénico. Previamente al trasplante 36 pacientes (37%) tenían una masa ósea disminuida (25 osteopenia y 11 osteoporosis). Los valores medios de la DMO y su evolución se muestran en la tabla.

Los valores medios de la DMO fueron 1,1331 ± 0,1815 g/cm<sup>2</sup> en columna lumbar y 0,9680 ± 0,1330 en cuello de fémur. Se observó una disminución de la DMO a los 6 meses tanto en columna lumbar (1,1331 frente a 1,0880 g/cm<sup>2</sup> p < 0,001) como en cuello de fémur (1,1270 frente a 1,048 g/cm<sup>2</sup> p < 0,001) y a los 12 meses en columna lumbar (1,1270 frente a 1,1048 g/cm<sup>2</sup> p = 0,002) y cuello de fémur (0,9669 frente a 0,9050 g/cm<sup>2</sup> p < 0,001).

Las concentraciones de OPG aumentaron tras el trasplante tanto en el grupo autogénico (4,33 frente a 5,35 pmol/l, p = 0,016) como en el alogénico (5,16 frente a 5,84 pmol/l p = 0,020) pero no se correlacionaron con la DMO. Se observó un aumento significativo de los valores de PINP a los 3 meses (80,94 frente a 79,08 ng/ml, p = 0,001) en el grupo autogénico mientras que en el alogénico el PINP disminuyó a los 3 meses (112,97 frente a 81,23 ng/ml, p = 0,034), a los 6 meses (130,28 frente a 87,40 ng/ml, p = 0,028) y a los 12 meses (123,07 frente a 90,98 ng/ml, p = 0,048). Los valores de NTX solo aumentaron significativamente a los 3 meses en el grupo de TPH alogénico (74,76 frente a 114,7 ng/ml, p = 0,01).

**Conclusiones:** En el momento del TPH, más de una tercera parte de los pacientes presentan una masa ósea baja. Tanto el TPH autogénico como el alogénico se asocian a pérdida de masa ósea, especialmente en cuello fémur. En el TPH alogénico se observa cambios de los marcadores de remodelado óseo (disminución en los marcadores de formación ósea y aumento de los de resorción), que podrían estar implicados en la reducción de la DMO. La variación en los valores de osteoprotegerina no se correlacionan con los cambios en la DMO.

Palabras clave: osteoporosis, trasplante.

25

## PAPEL DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN RUNX2 COMO MEDIADOR DE LOS EFECTOS ANTIAPÓPTÓTICOS DE LA PROTEÍNA RELACIONADA CON LA PARATHORMONA EN CÉLULAS EPITELIALES DE RIÑÓN

J.A. Ardura, D. Rámila, V. Alonso y P. Esbrit  
Laboratorio de Metabolismo Mineral y óseo. Fundación Jiménez Díaz.

El factor de transcripción Runx2, un factor esencial para la diferenciación de células de estirpe osteoblástica, parece actuar como mediador del efecto antiapoptótico de la PTH en los osteoblastos. Por otra parte, recientemente se ha detectado expresión de Runx2 en células epiteliales de mama, en las que estimula la expresión de osteopontina, una proteína moduladora de procesos de diferenciación y supervivencia celular. La proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) ejerce efectos antiapoptóticos en distintos tipos celulares, incluidos los osteoblastos y las células renales. En el presente estudio, hemos examinado la implicación del Runx2 como posible mediador de los efectos antiapoptóticos de la PTHrP en células túbulopiteliales renales. In vivo, utilizando como modelo de daño renal la obstrucción ureteral unilateral (OUU) en ratón, observamos un incremento de PTHrP (por transferencia western) asociado a la expresión génica de Runx2 (por PCR cuantitativa) en el riñón obstruido a los 4 días, respecto a la de los ratones con operación simulada. Este incremento de Runx2 fue de media 2,5 veces mayor en ratones transgénicos que sobreexpresan la PTHrP en el túbulo proximal, asociado a una disminución de células apoptóticas túbulointersticiales (por TUNEL). La administración del antagonista del receptor de PTH/PTHrP tipo 1, PTHrP (7-34), o de losartán, un bloqueante del receptor AT1 de angiotensina II, que normaliza la sobreexpresión de PTHrP tras la OUU, disminuyó significativamente este aumento del ARNm de Runx2 inducido por la OUU. In vitro, la PTHrP (1-36), a 10-100 nM, estimuló 3-4 veces la expresión proteica de Runx2, respecto al control, en células túbulopiteliales renales de ratón MCT, a las 24 h. Además, este fragmento de la PTHrP indujo la internalización de este factor de transcripción al núcleo desde las 6 h (por microscopía confocal). La PTHrP (1-36), en el mismo rango de dosis, aumentó 2 veces la expresión de las proteínas de supervivencia Bcl-2 y Bcl-XL, y disminuyó a la mitad la de la proteína proapoptótica Bax. La transfección de las células MCT con un dominante negativo de Runx2 inhibió este efecto antiapoptótico de la PTHrP (1-36) a través del Bcl-2 en estas células.

**Conclusiones:** Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el Runx2 está implicado en los mecanismos de supervivencia en células túbulopiteliales renales. Además, este factor actúa como mediador de los efectos antiapoptóticos de la PTHrP en estas células.

**Palabras clave:** PTHrP, Runx2, células epiteliales renales.

26

## UNA NUEVA FUNCIÓN DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS INDEPENDIENTE DEL LIGANDO ES ESENCIAL PARA LA TRANSMISIÓN DE SEÑALES MECÁNICAS EN OSTEOCITOS Y OSTEOBLASTOS

A.R. Gortazar, J.I. Aguirre, L.I. Plotkin, M. Martín Millán,  
Cb.A. O'Brien, S.C. Manolagas y T. Bellido  
Internal Medicine. Center for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases,  
University of Arkansas for Medical Sciences.

El hueso es capaz de percibir y adaptarse a los estímulos mecánicos mediante una extensa red de mecanotransducción que comprende a los osteocitos (osteoblastos diferenciados embebidos en la matriz ósea) y a sus proyecciones citoplasmáticas, a través de las cuales los osteocitos se comunican con los osteoblastos y osteoclastos sobre la superficie de hueso. La estimulación mecánica promueve la supervivencia de los osteocitos (y osteoblastos) mediante la activación de señales intracelulares dependientes de las quinasas ERKs. Los estrógenos tienen efectos similares y, curiosamente, la respuesta adaptativa del hueso a la estimulación mecánica es defectuosa en ratones que carecen del receptor de estrógenos (ER)  $\alpha$  o del ER  $\beta$ . Observamos que las quinasas ERKs no se activaron por elongación ("stretching") en células osteocíticas u osteoblásticas carentes de ambos receptores ER $\alpha$  y  $\beta$ . La estimulación de ERKs fue parcialmente revertida por la transfección de uno de los dos ERs humanos y de forma total por la transfección con los dos receptores. La activación de ERKs en respuesta a "stretching" fue también recuperada mediante la transfección del fragmento de ER $\alpha$  que comprende el dominio de unión al ligando (E), o con un mutante de ER $\alpha$  que no se une a estrógenos. Además, la respuesta mecánica se restableció por la transfección de un Et $\alpha$  modificado con un dominio de localización de membrana plasmática, pero no con uno nuclear, mientras que el ER $\alpha$  con el dominio de localización de membrana mutado o que carece la habilidad de unirse a caveolina-1 no restituyó la activación de ERKs en respuesta a "stretching". Por último, el antagonista de ER ICI 182,780 eliminó la activación de ERKs y el efecto anti-apoptótico de la estimulación mecánica. En base a estos datos, concluimos que, además de su papel como mediadores ligando-dependientes de los efectos de los estrógenos, los ERs participan en la transducción de las fuerzas mecánicas en señales de supervivencia en las células óseas, de forma independiente del ligando.

**Palabras clave:** mecanotransducción, receptores de estrógenos.

27

## NOTIFICACIONES DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS AMINOBISFOSFONATOS

L. Monzón<sup>1</sup>, J. Quiles<sup>2</sup>, A. Ubeda<sup>3</sup> y F. Fernández-Llimós<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Farmacia comunitaria, Grupo de Investigación en Farmacia Práctica de Valencia. <sup>2</sup>Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, Div Gral. Salut Pública. <sup>3</sup>Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia. <sup>4</sup>Departamento de Farmacia Social, Universidad de Lisboa.

La evidencia reconoce los aminobisfosfonatos como fármacos de primera línea en la prevención y tratamiento del osteoporosis. En los últimos años se ha producido un desplazamiento de la prescripción de las formas de uso diario a las de uso semanal.

**Objetivo:** Analizar las notificaciones al Sistema de Farmacovigilancia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) de aminobisfosfonatos.

**Métodos:** Se solicitó al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana la relación de RAM notificadas al SEFV y contenida en la base de datos FEDRA para los aminobisfosfonatos desde su comercialización hasta el 20-Nov-2006. Se realizó un análisis descriptivo de los datos.

**Resultados:** Se obtuvo el listado de RAM de todas las Comunidades Autónomas excepto Madrid y País Vasco. Existen 674 RAM declaradas con relación causal sospechada con uno de los aminobisfosfonatos, que se reparten en: 268 de alendronato diario (AD) [desde 1996] con 439 problemas de salud (PS), 90 de risendronato diario (RD) [desde 2000] con 183 PS, 216 de alendronato semanal (AS) [desde 2002] con 423 PS, y 100 de risendronato semanal (RS) [desde 2002] con 197 PS. La gravedad que el SEFV asignó a estas RAM fue de 71,1% leves, 23,7% de moderadas, 4,5% de graves, y 0,7% de mortales. Los desenlaces que figuran registrados en la base de datos fueron: 73,1% recuperados, 0,9% recuperado con secuelas, 12,0% no recuperado, 0,7% mortales y 13,2% se desconoce. La distribución de la gravedad de las RAM por moléculas fue: las leves 71,6% en AD; 70,4% en AS; 70,0% en RD; y 72,0% en RS. Las moderadas fueron: 22,8% en AD; 25,9% en AS; 23,3% en RD; y 22,0% en RS. Las graves fueron: 5,2% en AD; 3,2% en AS; 3,3% en RD; y 6,0% en RS. Y las mortales fueron: 0,4% en AD; 0,5% en AS; 3,3% en RD.

**Conclusión:** Los perfiles de gravedad las RAM notificadas al SEFV para los aminobisfosfonatos son bastante similares. Debido a las diferencias en su consumo, no se puede establecer una comparación en su perfil total de seguridad.

**Palabras clave:** consumo, reacciones adversas.

28

## RELACIÓN ENTRE OSTEOPROTEGERINA SÉRICA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

P. Rozas Moreno<sup>1</sup>, R. Reyes García<sup>2</sup>, M. Varsavský<sup>1</sup>, D. Fernández-García<sup>3</sup>,  
A. Sebastián Ochoa<sup>1</sup>, G. Alonso<sup>1</sup> y M. Muñoz Torres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Metabolismo Óseo y Mineral, Instituto Reina Sofía de Investigación. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario "San Cecilio", Granada. <sup>2</sup>Sección Endocrinología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Rafael Méndez, Murcia. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

La Osteoprotegerina (OPG), una citocina clave en el remodelado óseo, se ha relacionado con la regulación de la calcificación vascular y podría ser junto al RANKL el nexo de unión entre la osteoporosis y la arterioesclerosis. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos parecen no justificar plenamente el incremento de enfermedad vascular en la DM-2. Niveles plasmáticos elevados de OPG se han relacionado con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular en DM-2.

**Objetivo:** Analizar la asociación entre la OPG sérica y algunos de los FRCV presentes en la DM-2 (HTA, Dislipemia, Obesidad, Tabaquismo, Hiperhomocisteinemia, y Grosor de Intima Media [GIM]).

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron a 72 pacientes con DM-2 atendidos en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario San Cecilio. Definimos HTA si T.A.  $\geq 140/90$  y/o tratamiento antihipertensivo. Determinamos Homocisteína, LDLc, HDLc y OPG (OPG ELISA BI-20402, BIO-MEDICA-GRUPPE WIEN, Austria). Consideramos dislipemia según criterios ATPIII (tratamiento con estatinas, LDLc  $\geq 130$  mgr/dl, HDLc  $< 40/50$  mgr/dl en varones y mujeres respectivamente). Evaluamos el grado de obesidad mediante el Índice de Masa Corporal (IMC). Determinamos el GIM mediante eco-doppler (TOSHIBA Vision 6000) en ambas carótidas a unos 10 mm proximales de la bifurcación carotídea mediante sonda de 7.5 MHz en modo B. Consideramos GIM patológico si  $\geq 0,9$  mm.

**Resultados:** De los 72 pacientes el 41,7% fueron mujeres y el 58,3% varones con una edad media de  $57,9 \pm 6,3$  años. Los varones mostraron valores séricos de OPG menores que las mujeres ( $4,70 \pm 1,8$  vs  $5,98 \pm 2,6$  pmol/L respectivamente,  $p=0,02$ ). Los niveles de OPG se correlacionaron positivamente con la edad ( $r=0,29$ ,  $p=0,01$ ), el IMC ( $r=0,28$ ,  $p=0,02$ ) y las cifras de Tensión Arterial (Tas:  $r=0,42$ ,  $p=0,00$ ; Tad:  $r=0,34$ ,  $p=0,04$ ).

En mujeres la OPG no se relacionó significativamente con ninguna del resto de variables medidas. En varones las concentraciones séricas de OPG se elevaron significativamente en presencia de HTA ( $5,59 \pm 2,3$  vs  $4,06 \pm 1,5$  pmol/L,  $p=0,01$ ), GIM patológico ( $5,09 \pm 1,6$  vs  $3,9 \pm 1,9$  pmol/L,  $p=0,03$ ) y con placa carotídea ( $5,46 \pm 1,6$  vs  $4,22 \pm 1,8$  pmol/L,  $p=0,04$ ).

**Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que las concentraciones séricas de osteoprotegerina aportan información añadida sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

**Palabras clave:** osteoprotegerina, Diabetes Mellitus tipo 2.

29

#### ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DEL GEN LRP5 EN RELACIÓN A FENOTIPOS OSTEOPORÓTICOS: UNA APROXIMACIÓN BASADA EN HAPLOTIPOS

L. Agueda<sup>1</sup>, X. Nogues<sup>2</sup>, M. Bustamante<sup>1</sup>, S. Juradó<sup>2</sup>, N. Garcia-Giralt<sup>2</sup>, J.M. Garcés<sup>2</sup>, L. Mellibovsky<sup>2</sup>, I. Aymar<sup>2</sup>, M.J. Peña<sup>2</sup>, A. Supervía<sup>2</sup>, L. Pérez-Edo<sup>2</sup>, S. Balcells<sup>1</sup>, A. Díez-Pérez<sup>2</sup> y D. Grinberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept Genética, Universidad de Barcelona, CIBERER, IBUB, Barcelona.

<sup>2</sup>URFOA, IMIM, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.

LRP5 codifica para la proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad, una proteína involucrada en la vía de señalización de Wnt. En hueso, LRP5 es un importante regulador del crecimiento y diferenciación de los osteoblastos, afectando sobretudo a la adquisición del pico de masa ósea. Se han descrito mutaciones raras en LRP5 que dan lugar a fenotipos óseos severos. Sin embargo, la asociación entre variantes comunes de este gen y la densidad mineral ósea (DMO) o otros fenotipos osteoporóticos resulta controvertida.

En este estudio se ha empleado una estrategia basada en haplotipos para examinar exhaustivamente la contribución de la variación común de la región de LRP5 en la susceptibilidad a sufrir osteoporosis. Se seleccionó un total de 24 SNPs para cubrir las 150 kb de región genómica que incluyen LRP5 y sus regiones flanqueantes (6.8 kb cada una). La mayoría de estos SNPs son tagSNPs seleccionados en base a los datos de la población caucásica europea CEU del proyecto HapMap. Los restantes son cambios no sinónimos o bien SNPs previamente estudiados por otros autores en relación a fenotipos óseos. El genotipado se llevó a cabo mediante las tecnologías de SNPlex y/o Taqman. La asociación, tanto a nivel de SNPs individuales como de haplotipos, se estudió en relación a la DMO de columna y de fémur, y a la presencia de fractura osteoporótica en una cohorte de 964 mujeres posmenopáusicas españolas (cohorte BARCOS). Los métodos estadísticos utilizados fueron los test de ANCOVA y las regresiones logísticas.

A nivel de SNP individual, se encontró asociación significativa con la DMO de columna para el SNP1, localizado en la región promotora ( $p=0.011$ , modelo recesivo). El SNP6 (intrón 1) se encontró asociado a la DMO de columna ( $p=0.025$ , modelo aditivo) y a la DMO de fémur ( $p=0.031$ , modelo recesivo). Tres SNPs, SNP11 (intrón 1;  $p=0.007$ , modelo aditivo), SNP13 (intrón 5;  $p=0.041$ , modelo recesivo) y SNP15 (intrón 5;  $p=0.019$ , modelo recesivo) resultaron asociados significativamente a la fractura osteoporótica, con ORs de 1.70, 1.66 y 1.79, respectivamente. En general, el análisis de haplotipos no añadió más información a la de los SNPs individuales, a excepción de un haplotipo (marcado por los SNPs 10, 11 y 12), que mostró asociación significativa con la DMO de columna ( $p=0.043$ ) que no mostraron los SNPs individualmente. En conclusión, la variación genética en la primera mitad de la región genómica de LRP5 está asociada a fenotipos osteoporóticos en la cohorte BARCOS.

**Palabras clave:** LRP5, genética, osteoporosis.

30

#### FRAGMENTOS 1-36 Y 107-139 DE LA PTHrP. ACCIÓN DIFERENCIAL EX VIVO SOBRE LA OSTEOGÉNESIS Y ADIPOGÉNESIS DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

A. Casado Díaz, R. Santiago Mora, G. Dorado, I. Herrera, A. Torres, P. Esbrit y J.M. Quesada  
Endocrinología. Hospital Reina Sofía.

La administración intermitentemente de PTH ejerce un efecto anabólico sobre el hueso e inhibición de la diferenciación adipocítica. En este trabajo, analizamos la acción de los fragmentos amino y Carboxi terminal de la PTHrP (PTHrP (1-36) y PTHrP (107-139)) sobre osteogénesis y adipogénesis de células estromales de médula ósea (MSC). Las células fueron diferenciadas a osteoblastos con dexametasona, ácido ascórbico y glicerol-fosfato, o a adipocitos con dexametasona, indometacina e isobutilmetilxantina; y tratadas con 10<sup>-8</sup> M de PTHrP (1-36) o PTHrP (107-139), desde la inducción de la diferenciación o a los 6 días de la misma. De los cultivos se tomaron muestras a los 6, 18 y 24 días de comenzar la diferenciación y se midió la actividad fosfatasa alcalina y la expresión génica mediante QRT-PCR a tiempo real, de genes osteogénicos (fosfatasa alcalina, runx II, osteoprotegerina, rankL, colágeno tipo I y osteocalcina) y de genes adipogénicos (ppar2 y lpl). A los 24 días, en osteoblastos se cuantificó la mineralización ósea tras tinción con alizarin-red; la proporción de adipocitos fue calculada tras tinción con oil-red.

En MSC inducidas a osteoblastos, la expresión de genes osteogénicos disminuyó a los 6 días, principalmente con la PTH (1-36). Las muestras tratadas con PTHrP (1-36) desde el día 6 son las que presentan una mayor expresión a los 18 y 24 días. En la inducción adipocítica destaca el aumento de la expresión del gen ppar2 y lpl en los cultivos tratados con PTHrP (107-139) desde el tiempo 0 a los 18 días. Mientras que con la PTHrP (1-36) la expresión de estos genes disminuye, principalmente cuando se aplica desde el día 6. El número de adipocitos a los 24 días es hasta un 20% mayor en los cultivos tratados con la PTHrP (107-139) y hasta un 20% menor en los tratados con PTHrP (1-36) desde el día 6, con respecto a los no tratados.

Los resultados indican que ambos fragmentos ejercen un efecto distinto según el estadio de diferenciación en el que se apliquen. La PTHrP (107-139) favorece la adipogénesis y tiende a disminuir la osteoblastogénesis cuando se aplica desde el tiempo 0. Mientras que la PTHrP (1-36), cuando se administra a células que han comenzado a diferenciarse, potencia la osteoblastogénesis.

**Agradecimientos:** Sanyres (Grupo Prasa) y Grupo PAI CTS (413) Junta de Andalucía. Proyectos FIS 05/2226 y CM0010/05.