



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

## TESIS DOCTORAL

OSTEOCALCINA

Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO,  
PARÁMETROS DE RIESGO VASCULAR Y HORMONAS DEL  
METABOLISMO ENERGÉTICO, EN POBLACIÓN OBESA.

Presentada por Marta González Rozas  
para optar al grado de  
doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Prof. Dr. Jose Luis Pérez Castrillón  
Prof. Dr. Daniel de Luis Román







*A*GRADECIMIENTOS



Pensé que no llegaría nunca el momento de escribir esta parte, cuando emprendí este proyecto hace 3 años. Ahora miro hacia atrás y ya casi se me han olvidado las muchas horas dedicadas a esta tesis. Fines de semana, vacaciones, salientes de guardia, etc, tiempo “robado” a muchas personas, que se acostumbraron a oír –lo siento, no puedo, tengo que hacer la tesis-. Siento este tiempo que no os puedo devolver, pero se que al leer esto, sonreiréis y estaréis orgullosos.

En esta etapa dura, en la que muchas veces flaquea el ánimo y la fuerza de voluntad, la curiosidad de poder introducirme en este mundo, nuevo para mí, de la investigación y la ilusión de poder hacer un trabajo digno me han mantenido siempre a flote.

Son muchos las personas a las que me gustaría dedicarles mi más profundo agradecimiento. Personas que me han acompañado en mi vida y que me han ayudado a ser lo que soy hoy, como médico y aún más importante, como persona.

A mis padres, pilar fundamental de mi vida. Gracias por vuestro infinito cariño y apoyo. Vosotros habéis vivido mi ilusión por ser médico desde que era pequeña, inicialmente cirujano, hasta que empecé la carrera y descubrí, desde el primer día, el apasionante mundo de la medicina interna. Sois mi referencia y la brújula que me guía en este camino muchas veces complicado de la vida.

A mi maravillosa hermana Mónica. Eres un ejemplo de fuerza de voluntad, tesón y brillantez. Siempre que el cansancio me invade, pienso en que si mi hermana nunca ha tirado la toalla...yo tampoco.

A Sergio. La mitad de esta tesis te lo debo a ti. Gracias por tu enorme paciencia, por tus sugerencias y aportaciones. Tú eres mi otro pilar, mi complemento, mi yang. Sé que es complicado, a veces, estar al lado de alguien con esta profesión y lo has sabido llevar con mucho humor y temple. Gracias por abrirme nuevos horizontes y aportarme siempre otra perspectiva y forma de ver las cosas. Contigo los problemas son menos malos y las alegrías más intensas y felices.

A los que ya no están, pero cuya vida y esencia permanecerán conmigo toda mi vida. Ojalá hubiera sabido expresar más vuestra increíble sabiduría y experiencias vitales. Gracias abuelos, desde donde quiera que estéis. A mi abuelo Emilio y Tomás y a mi abuela Socorro, todavía me duele vuestra marcha pero estáis siempre en mis pensamientos. Sé que estáis orgullosos de mí. A mi abuela Pilar.

A Carmen, la persona más valiente y luchadora que conozco. Gracias por estar siempre ahí. Has sido mi faro cuando me he perdido y mis manos cuando me he caído. Eres mi LaoTong.

Podría hablar horas de mis residentes. Quién ha vivido esto, sabe que no son simplemente compañeros de trabajo. Son como otra pequeña familia, con las que compartes experiencias duras, un aprendizaje y sobre todo grandes momentos. Yo he tenido muchísima suerte de encontrarme con grandes personas.

A Mónica, gracias por confiar siempre en mí y guiarme siempre dentro del hospital y sobre todo ayudarme a crecer como persona. Tus apreciados consejos y tu equilibrio siempre están presentes en mí.

A Gemma, ejemplo de dedicación y bondad. A David con su talante y sencillez, a María y Elena, mi duo dinámico y perfecto, a Lidia con su humor y cariño, a Judith y Angela, mis sempiternas y adorables R1, a Yose con su fortaleza, a Sandra por su valentía y saber estar, a Angelines, Fran, Ana, etc. Sin vosotros mi residencia no hubiera sido tan maravillosa y dulce. Gracias a todos los adjuntos y demás residentes, tanto de mi especialidad, como de otras especialidades, de los que he ido aprendiendo tantas cosas a lo largo de estos años.

A Sara, mi compañera de fatigas y de tantísimas cosas...Sin tí la residencia nunca hubiera sido igual. Tu espontaneidad, sinceridad y cariño me acompañan siempre. A Virginia, Jorge, Jose...

A mis amigas: María, Carmen y Carolina, a las que adoro. A mis amigos: Alfonso, Nacho, Luis, Dani...gracias por estar siempre ahí.



Por último y no menos importante. Sin tí, esto no existiría. Gracias Jose Luis. Siempre confiaste en mí, desde que era R1. Gracias por tu apoyo, tu ayuda y tu paciencia. Siempre eres un espejo en el que me gusta mirarme. Un ejemplo de lo que me gustaría ser, tu humildad, tu saber estar y tu increíble sabiduría. Un maestro para todos los que hemos ido empezando.

A Juan Carlos, mi otro gran referente. Gracias por tus enseñanzas médicas y personales y por tu cariño. He aprendido muchísimo de tí.

A Manolo González, Daniel de Luis y al servicio de nutrición, endocrinología, análisis clínicos... sin vosotros tampoco podría estar escribiendo estas palabras.

Gracias a la vida que me ha dado tanto...







**A MIS PADRES**

A MIS PADRES

**y a mi hermana**

y a mi hermana

**A SERGIO**

A SERGIO



## TABLA DE CONTENIDOS

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN. RESUMEN ACTUAL DEL TEMA.....</b>	<b>21</b>
<b>1.1.</b>	<b>ÓRGANO ENDOCRINO Y HORMONAS CONCEPTO. TIPOS. FUNCIONES. MECANISMOS DE REGULACIÓN .....</b>	<b>24</b>
1.1.1.	Concepto de órgano endocrino. Tipos .....	24
1.1.2.	Concepto de Hormona. Funciones y mecanismos de regulación .....	24
<b>1.2.</b>	<b>HUESO Y METABOLISMO ENERGÉTICO .....</b>	<b>27</b>
1.2.1.	Importancia biológica del remodelado óseo. Métodos de estudio.....	27
1.2.2.	Regulación recíproca del hueso y del metabolismo energético .....	29
1.2.3.	Control central del remodelado óseo.....	33
1.2.3.1.	Leptina .....	33
1.2.3.2.	Neuropéptidos .....	37
1.2.4.	Regulación del metabolismo energético por el esqueleto. Osteocalcina.....	42
1.2.5.	Regulación de la secreción de insulina por la leptina a través de los osteoblastos .....	44
1.2.6.	Remodelado óseo, metabolismo energético y reloj molecular .....	45
<b>1.3.</b>	<b>ESTUDIOS EXPERIMENTALES .....</b>	<b>47</b>
1.3.1.	Zhang (1994):.....	47
1.3.2.	Tartaglia (1995): .....	48
1.3.3.	Corral (1998):.....	49
1.3.4.	Thomas (1999):.....	50
1.3.5.	Ducy (2000):.....	51
1.3.6.	Ahima (2000): .....	53
1.3.7.	Cornish (2002): .....	53
1.3.8.	Elefteriou (2004):.....	55
1.3.9.	Elefteriou (2005):.....	55
1.3.10.	Takeda (2002):.....	58
1.3.11.	Fu (2005):.....	59
<b>1.4.</b>	<b>OSTEOCALCINA .....</b>	<b>67</b>
1.4.1.	Los osteoblastos secretan osteocalcina, una hormona que regula el metabolismo de la glucosa .....	67
1.4.2.	Activación de la osteocalcina a través de la carboxilación .....	80
1.4.3.	La decarboxilación de la osteocalcina depende de la resorción ósea .....	85
1.4.4.	La señalización de la insulina integra el remodelado óseo y el metabolismo energético.....	87
1.4.4.1.	La insulina regula la función de osteoblastos y osteoclastos.....	87
1.4.4.2.	La señalización de insulina determina el metabolismo de la glucosa.....	89
1.4.4.3.	La señalización de insulina aumenta la osteocalcina .....	92
1.4.4.4.	La señalización de insulina favorece la resorción ósea .....	94
1.4.4.5.	La señalización de insulina promueve a los osteoclastos la habilidad de acidificar la matriz ósea extracelular .....	95
1.4.5.	Integración de insulina, resorción ósea, homeostasis de glucosa y osteocalcina .....	96
1.4.6.	Señales implicadas en la carboxilación de la osteocalcina .....	98
1.4.7.	Perspectivas médicas.....	101
<b>1.5.</b>	<b>ESTUDIOS CLÍNICOS .....</b>	<b>105</b>
1.5.1.	Farooqi (2009): .....	105
1.5.2.	Vergnaud (1997):.....	106
1.5.3.	Kanazawa (2009): .....	108
1.5.4.	Kanazawa (2009): .....	109
1.5.5.	Kanazawa (2011): .....	110
1.5.6.	Kindblom (2009): .....	111
1.5.7.	Fernández-Real (2009):.....	112
1.5.8.	Pittas (2009): .....	113
1.5.9.	Hwang (2009): .....	114
1.5.10.	Saleem (2010):.....	115



<b>2.</b>	<b>OBESIDAD. CONCEPTO. CRITERIOS Y CLASIFICACIÓN.....</b>	<b>119</b>
<b>2.1.</b>	<b>CONCEPTO .....</b>	<b>119</b>
2.1.1.	Criterios y clasificación .....	121
<b>2.2.</b>	<b>OBESIDAD Y RIESGO VASCULAR .....</b>	<b>126</b>
2.2.1.	El tejido adiposo es mediador de inflamación e inmunidad innata .....	130
2.2.1.1.	Inflamación sistémica y asociación con riesgo cardiovascular aumentado .....	131
2.2.2.	Obesidad y Angiogénesis .....	132
2.2.3.	Obesidad y Estrés oxidativo.....	133
2.2.4.	Obesidad y Síndrome Metabólico .....	134
2.2.5.	Obesidad e Hipertensión .....	135
2.2.6.	Obesidad e Insuficiencia cardiaca.....	136
2.2.7.	Obesidad y Enfermedad aterosclerótica .....	137
2.2.8.	Obesidad y Diabetes mellitus .....	140
2.2.9.	Obesidad y Dislipemia .....	143
<b>2.3.</b>	<b>TEJIDO ADIPOSO Y HUESO .....</b>	<b>145</b>
2.3.1.	Anorexia nerviosa. Modelo de estudio para la conexión de hueso, grasa y cerebro .....	148
2.3.2.	Origen común para células adiposas y células óseas .....	149
2.3.3.	Osteoblastos y diferenciación adipocítica.....	153
2.3.3.1.	Vía PPAR gamma .....	153
2.3.3.2.	Vía Wnt.....	154
2.3.3.3.	Vía TGF-beta.....	155
2.3.4.	Vínculo entre peso, densidad mineral ósea y osteoporosis .....	155
2.3.4.1.	Carga mecánica .....	161
2.3.4.2.	Citoquinas proinflamatorias aumentan la resorción ósea .....	162
2.3.4.2.1.	Aromatasa.....	162
2.3.4.2.2.	Hidroxil esteroide deshidrogenasa .....	163
2.3.4.2.3.	Leptina .....	164
2.3.4.2.4.	Adiponectina.....	165
2.3.4.2.5.	Resistina .....	166
2.3.4.2.6.	IL-6 .....	166
2.3.4.2.7.	Insulina.....	166
2.3.4.2.8.	Greлина.....	168
2.3.4.2.9.	Amilina .....	168
2.3.4.2.10.	Preptina.....	168



## TABLA DE CONTENIDOS

<b>3.</b>	<b>SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>171</b>
<b>3.1.</b>	<b>CONCEPTO .....</b>	<b>171</b>
<b>3.2.</b>	<b>CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>174</b>
3.2.1.	NCEP-ATP III 2001 .....	174
3.2.2.	IDF 2006: .....	175
3.2.3.	WHO/OMS .....	176
3.2.4.	EGIR .....	177
<b>3.3.</b>	<b>EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>183</b>
<b>3.4.</b>	<b>MIRADA CRÍTICA A ESTE SÍNDROME .....</b>	<b>187</b>
<b>3.5.</b>	<b>PATOGENIA DEL SÍNDROME METABÓLICO Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR .....</b>	<b>189</b>
3.5.1.	Obesidad abdominal.....	190
3.5.2.	Resistencia insulínica .....	191
3.5.3.	Metabolismo de ácidos grasos .....	193
3.5.4.	Dislipemia aterogénica .....	196
3.5.5.	Estado proinflamatorio.....	197
3.5.6.	Intolerancia a la glucosa .....	200
3.5.7.	Hipertensión .....	201
3.5.8.	Disfunción endotelial.....	202
3.5.9.	Otras manifestaciones asociadas al síndrome metabólico.....	203
3.5.10.	Estudios de síndrome metabólico y riesgo vascular .....	204
3.5.11.	Implicaciones clínicas .....	214
<b>3.6.</b>	<b>SÍNDROME METABÓLICO Y HUESO .....</b>	<b>216</b>
3.6.1.	Relación entre osteoporosis y enfermedad cardiovascular .....	216
3.6.2.	Síndrome metabólico y hueso .....	222
3.6.2.1.	Estudios clínicos de síndrome metabólico y hueso.....	226
3.6.3.	Síndrome metabólico y osteocalcina.....	240
<b>4.</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>257</b>
<b>5.</b>	<b>OBJETIVOS DEFINITIVOS.....</b>	<b>259</b>



<b>6.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>261</b>
<b>6.1.</b>	<b>DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>261</b>
<b>6.2.</b>	<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO .....</b>	<b>261</b>
6.2.1.	Criterios de inclusión .....	262
6.2.2.	Criterios de exclusión .....	262
<b>6.3.</b>	<b>VARIABLES ESTUDIADAS .....</b>	<b>263</b>
6.3.1.	Variables epidemiológicas: .....	265
6.3.2.	Variables clínicas.....	265
6.3.3.	Evaluación antropométrica .....	265
6.3.4.	Evaluación por impedanciometría .....	270
6.3.5.	Evaluación analítica .....	274
6.3.6.	Evaluación nutricional de la ingesta dietética .....	276
6.3.6.1.	Encuesta nutricional (2 días).....	278
6.3.7.	Valoración de síndrome metabólico.....	282
<b>6.4.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>284</b>
6.4.1.	Análisis descriptivo .....	284
6.4.2.	Análisis bivariante.....	284
6.4.3.	Regresión logística .....	285
<b>6.5.</b>	<b>TRATAMIENTO INFORMÁTICO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS.....</b>	<b>286</b>
<b>6.6.</b>	<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>287</b>
<b>6.7.</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>288</b>



## TABLA DE CONTENIDOS

<b>7.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>291</b>
<b>7.1.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO .....</b>	<b>291</b>
7.1.1.	Edad .....	291
7.1.2.	Sexo .....	292
7.1.3.	Patologías cardiovasculares asociadas y fármacos.....	292
7.1.4.	Tabaco .....	292
7.1.5.	Alcohol.....	293
7.1.6.	Ejercicio físico .....	293
<b>7.2.</b>	<b>PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO .....</b>	<b>294</b>
7.2.1.	Peso, talla e IMC .....	294
7.2.1.1.	Peso.....	294
7.2.1.2.	Talla .....	295
7.2.1.3.	Índice de masa corporal.....	296
7.2.1.4.	Clasificación según la SEEDO.....	298
7.2.1.5.	Clasificación según la OMS.....	301
7.2.2.	Pliegue tricúspital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo .....	303
7.2.2.1.	Pliegue tricúspital .....	303
7.2.2.2.	Circunferencia braquial .....	304
7.2.2.3.	Circunferencia muscular del brazo .....	305
7.2.3.	Perímetro de cintura, perímetro de cadera e índice cintura-cadera.....	310
7.2.3.1.	Perímetro de cintura .....	310
7.2.3.2.	Perímetro de cadera.....	311
7.2.3.3.	Índice cintura-cadera .....	312
<b>7.3.</b>	<b>ANÁLISIS POR IMPEDANCIOMETRÍA.....</b>	<b>314</b>
7.3.1.	Resultados globales .....	314
<b>7.4.</b>	<b>RESULTADOS DE LA ENCUESTA NUTRICIONAL DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO .....</b>	<b>320</b>
7.4.1.	Ingesta de macronutrientes .....	320
7.4.1.1.	Energía .....	321
7.4.1.2.	Proteínas .....	322
7.4.1.3.	Hidratos de carbono.....	323
7.4.1.4.	Lípidos.....	324
7.4.1.5.	Fibra .....	326
7.4.2.	Ingesta de micronutrientes .....	328
7.4.2.1.	Calcio .....	328
7.4.2.2.	Vitamina D.....	329
<b>7.5.</b>	<b>ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO .....</b>	<b>332</b>
7.5.1.	Bioquímica general .....	332
7.5.2.	Hormonas .....	339
7.5.2.1.	Osteocalcina .....	339
7.5.2.2.	Leptina.....	340
7.5.2.3.	Insulina basal .....	341
7.5.2.4.	Adiponectina.....	342
7.5.2.5.	HOMA.....	343
7.5.2.6.	TNF-alfa.....	344

<b>8.</b>	<b>RESULTADOS SOBRE SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>347</b>
<b>8.1.</b>	<b>FACTORES CONSTITUYENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>347</b>
8.1.1.	Triglicéridos .....	348
8.1.2.	Colesterol HDL basal .....	349
8.1.3.	Glucemia basal.....	350
8.1.4.	Tensión sistólica.....	351
8.1.5.	Tensión diastólica .....	352
<b>8.2.</b>	<b>CLASIFICACIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN CRITERIOS DE IDF .....</b>	<b>354</b>
<b>8.3.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO ....</b>	<b>360</b>
8.3.1.	Edad .....	360
8.3.2.	Sexo .....	360
8.3.3.	Tabaco .....	360
8.3.4.	Alcohol.....	360
8.3.5.	Ejercicio físico .....	360
<b>8.4.</b>	<b>PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE LA POBLACIÓN CON SM .....</b>	<b>361</b>
8.4.1.	Peso, talla e IMC .....	361
8.4.1.1.	Peso .....	361
8.4.1.2.	Talla .....	361
8.4.1.3.	Índice de masa corporal.....	361
8.4.1.4.	Clasificación según la SEEDO.....	362
8.4.1.5.	Clasificación según la OMS.....	363
8.4.2.	Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo .....	364
8.4.2.1.	Pliegue tricipital .....	364
8.4.2.2.	Circunferencia braquial .....	364
8.4.2.3.	Circunferencia muscular del brazo .....	364
8.4.3.	Perímetro de cintura, perímetro de cadera e índice cintura-cadera.....	366
8.4.3.1.	Perímetro de cintura .....	366
8.4.3.2.	Perímetro de cadera.....	366
8.4.3.3.	Índice cintura-cadera .....	366
<b>8.5.</b>	<b>IMPEDANCIOMETRÍA EN POBLACIÓN CON SM .....</b>	<b>367</b>
<b>8.6.</b>	<b>RESULTADOS DE LA ENCUESTA NUTRICIONAL DE LA POBLACIÓN CON SM .....</b>	<b>368</b>
8.6.1.	Ingesta de macronutrientes .....	368
8.6.2.	Ingesta de micronutrientes .....	369
<b>8.7.</b>	<b>ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA POBLACIÓN CON SM .....</b>	<b>370</b>
8.7.1.	Bioquímica general .....	370
8.7.2.	Hormonas .....	371



## TABLA DE CONTENIDOS

<b>9.</b>	<b>RESULTADOS SOBRE OSTEOCALCINA.....</b>	<b>373</b>
<b>9.1.</b>	<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DE LA OC.....</b>	<b>373</b>
9.1.1.	Edad .....	373
9.1.2.	Sexo .....	373
9.1.3.	Tabaco .....	375
9.1.4.	Alcohol.....	375
9.1.5.	Ejercicio físico .....	375
<b>9.2.</b>	<b>PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DE LA OC.....</b>	<b>376</b>
9.2.1.	Peso, talla e IMC .....	376
9.2.1.1.	Peso .....	376
9.2.1.2.	Talla .....	376
9.2.1.3.	Índice de masa corporal.....	376
9.2.1.4.	Clasificación según la SEEDO.....	377
9.2.1.5.	Clasificación según la OMS.....	378
9.2.2.	Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo .....	379
9.2.2.1.	Pliegue tricipital .....	379
9.2.2.2.	Circunferencia braquial .....	379
9.2.2.3.	Circunferencia muscular del brazo .....	379
9.2.3.	Perímetro de cintura, perímetro de cadera e índice cintura-cadera.....	381
9.2.3.1.	Perímetro de cintura .....	381
9.2.3.2.	Perímetro de cadera.....	381
9.2.3.3.	Índice cintura-cadera .....	381
<b>9.3.</b>	<b>IMPEDANCIOMETRÍA EN POBLACIÓN EN FUNCIÓN DE LA OC .....</b>	<b>382</b>
<b>9.4.</b>	<b>RESULTADOS DE LA ENCUESTA NUTRICIONAL EN FUNCIÓN DE LA OC .....</b>	<b>383</b>
9.4.1.	Ingesta de macronutrientes .....	383
9.4.2.	Ingesta de micronutrientes .....	384
<b>9.5.</b>	<b>ANÁLISIS BIOQUÍMICO EN FUNCIÓN DE LA OC .....</b>	<b>385</b>
9.5.1.	Bioquímica general .....	385
9.5.2.	Hormonas .....	386
<b>9.6.</b>	<b>FACTORES CONSTITUYENTES DEL SM EN FUNCIÓN DE LA OC .....</b>	<b>387</b>
<b>9.7.</b>	<b>ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....</b>	<b>389</b>



<b>10. DISCUSIÓN .....</b>	<b>391</b>
<b>10.1. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA OBESIDAD .....</b>	<b>396</b>
10.1.1. Edad .....	396
10.1.2. Sexo .....	397
10.1.3. Consumo de tabaco .....	397
10.1.4. Consumo de alcohol .....	398
10.1.5. Ejercicio físico .....	400
<b>10.2. SITUACIÓN ANTROPOMÉTRICA .....</b>	<b>402</b>
10.2.1. Peso, talla e índice de masa corporal .....	402
10.2.2. Pliegue tricúspital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo .....	405
10.2.3. Perímetro abdominal, perímetro de cadera e índice cintura-cadera .....	413
<b>10.3. IMPEDANCIOMETRÍA EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD .....</b>	<b>416</b>
<b>10.4. INGESTA DE MACRONUTRIENTES Y MICRONUTRIENTES EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD .....</b>	<b>422</b>
10.4.1. Energía .....	422
10.4.2. Hidratos de carbono .....	424
10.4.3. Lípidos .....	425
10.4.4. Proteínas .....	426
10.4.5. Fibra .....	428
10.4.6. Calcio .....	429
10.4.7. Vitamina D .....	430
<b>10.5. BIOQUÍMICA EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD .....</b>	<b>435</b>
<b>10.6. HORMONAS EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD. ....</b>	<b>436</b>
10.6.1. Osteocalcina .....	436
10.6.2. Adiponectina .....	438
10.6.3. Insulina .....	441
10.6.4. HOMA .....	443
10.6.5. Leptina .....	444
10.6.6. TNF-alfa .....	446
<b>10.7. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD</b>	<b>448</b>
10.7.1. Hipertrigliceridemia .....	448
10.7.2. Colesterol HDL .....	451
10.7.3. Glucemia .....	453
10.7.4. Hipertensión arterial .....	455
<b>10.8. SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>457</b>
<b>10.9. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>461</b>
10.9.1. Edad .....	461
10.9.2. Sexo .....	461
10.9.3. Consumo de tabaco .....	462
10.9.4. Consumo de Alcohol .....	463
10.9.5. Ejercicio físico .....	464
<b>10.10. ANTROPOMETRÍA EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>465</b>
<b>10.11. IMPEDANCIOMETRÍA EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>467</b>
<b>10.12. INGESTA DE MACRONUTRIENTES Y MICRONUTRIENTES EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>468</b>
<b>10.13. BIOQUÍMICA EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>471</b>



## TABLA DE CONTENIDOS

<b>10.14. HORMONAS EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO.....</b>	<b>472</b>
10.14.1. Adiponectina.....	472
10.14.2. Insulina basal y HOMA.....	473
10.14.3. Leptina.....	474
10.14.4. TNF-alfa.....	474
<b>10.15. OSTEOCALCINA Y CARACTERÍSTICAS GENERALES.....</b>	<b>475</b>
10.15.1. Edad.....	475
10.15.2. Sexo.....	476
10.15.3. Consumo de tabaco.....	476
10.15.4. Consumo de Alcohol.....	477
10.15.5. Ejercicio físico.....	477
<b>10.16. ANTROPOMETRÍA EN FUNCIÓN DE LA OSTEOCALCINA.....</b>	<b>478</b>
<b>10.17. IMPEDANCIOMETRÍA EN FUNCIÓN DE LA OSTEOCALCINA.....</b>	<b>480</b>
<b>10.19. BIOQUÍMICA EN FUNCIÓN DE LA OSTEOCALCINA.....</b>	<b>483</b>
<b>10.20. HORMONAS EN FUNCIÓN DE LA OSTEOCALCINA.....</b>	<b>486</b>
<b>10.21. FACTORES CONSTITUYENTES DE SM Y OSTEOCALCINA.....</b>	<b>488</b>
<b>10.22. REGRESIÓN LOGÍSTICA.....</b>	<b>489</b>
<b>11.     LIMITACIONES.....</b>	<b>495</b>
<b>12.     CONCLUSIONES.....</b>	<b>499</b>
<b>13.     BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>503</b>
<b>ANEXO I - ABREVIATURAS.....</b>	<b>562</b>
<b>ANEXO II - FIGURAS.....</b>	<b>569</b>
<b>ANEXO III – TABLAS.....</b>	<b>572</b>





1

# INTRODUCCIÓN





# 1. INTRODUCCIÓN. RESUMEN ACTUAL DEL TEMA

El hueso es un tejido dinámico que está en constante cambio, a través del remodelado óseo y que requiere de una gran cantidad de energía para la realización de dicho proceso (Rappaport 2009; Karsenty<sup>a,b</sup> 2010; Rodan 2000; Teitelbaum 2003; Harada 2003).

El remodelado óseo consiste en la destrucción o resorción de la matriz ósea mineralizada por parte de unas células específicas denominadas osteoclastos, seguido de la formación de nuevo tejido óseo por parte de otras células específicas óseas llamadas osteoblastos (Teitelbaum 2003; You 2008; Karsenty<sup>a,b</sup> 2010).

Las funciones clásicas del hueso son el mantenimiento de la homeostasis fosfo-cálcica, la reparación de los daños acaecidos, así como un efecto estructural que permite la locomoción y protege los órganos vitales (Karsenty<sup>a</sup> 2010).

La osteoporosis es la enfermedad del remodelado óseo más frecuente y se produce por un aumento en la resorción ósea. La observación clínica de que la osteoporosis se producía como consecuencia de un fallo gonadal y que la obesidad confería protección frente al desarrollo de la osteoporosis, sugirió la hipótesis de que el apetito o la masa corporal, la reproducción y la masa ósea podían tener un mecanismo de regulación común, a través de la misma hormona u hormonas.

La conjetura de una regulación hormonal común de estos tres mecanismos y los recientes descubrimientos de las nuevas funciones del hueso en la regulación del metabolismo energético, sugieren que el hueso puede ser un órgano endocrino (Rappaport 2009).



## 1.- INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, numerosos ensayos clínicos han demostrado que la leptina, que es una hormona derivada del adipocito, regula el apetito y ejerce un efecto antagónico bimodal sobre el remodelado óseo, a través de dos vías hipotálamicas diferentes, el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART), los cuales, actúan directamente sobre los osteoblastos secretando osteocalcina (OC) (Rappaport 2009).

Lee y colaboradores, en diferentes estudios genéticos y moleculares realizados en ratones, han determinado que la osteocalcina aumenta la secreción de insulina y la sensibilidad a esta, a través de la elevación de la secreción de adiponectina, estimula la proliferación y el mejor funcionamiento de las células beta, promueve la reducción de masa grasa y el incremento del consumo de energía (Lee 2007).

Estos hallazgos demuestran la existencia de una regulación recíproca entre el hueso y el metabolismo energético, mediada por la osteocalcina.

Antes de la identificación del papel metabólico de la osteocalcina, en distintos estudios con humanos, se habían señalado diferentes marcadores de masa ósea baja en pacientes diabéticos, entre los que se encontraba la osteocalcina. Hasta hace muy poco, no se habían realizado investigaciones en humanos que determinaran las funciones metabólicas de la osteocalcina. En estudios realizados en adultos, se han encontrado asociaciones entre la concentración de osteocalcina y marcadores de síndrome metabólico y obesidad, demostrando la existencia de una relación inversa entre la osteocalcina y la masa grasa y los niveles de glucosa (Pittas 2009).

Es prematuro concluir que hay un efecto causal de la osteocalcina en la regulación metabólica en humanos, ya que solo se han investigado las correlaciones y estos estudios están limitados porque la osteocalcina se modifica con numerosas variables como la edad, el estado nutricional, el sexo o la estación del año.

El papel de la leptina en el remodelado óseo humano no es tan claro, a pesar de los diferentes estudios animales. Los datos obtenidos de la complicada interpretación de los efectos de la leptina sobre el hueso, induce la necesidad de realizar más investigaciones. Además, la influencia positiva del



esqueleto en el metabolismo energético es causal en el modelo animal y no se ha probado en humanos, donde se encuentra una correlación positiva.

La relación recíproca entre el hueso y el metabolismo energético, a través del reciente reconocimiento del papel metabólico de la osteocalcina, supone un descubrimiento importante en el campo de la osteología y la endocrinología.

La identificación de la osteocalcina, su regulación y diferentes efectos, supone también un nuevo paradigma en relación con la regulación del remodelado óseo, posibilitando nuevas terapias en la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus (DM), la sarcopenia, la obesidad y la osteoporosis.



# 1.1. ÓRGANO ENDOCRINO Y HORMONAS CONCEPTO. TIPOS. FUNCIONES. MECANISMOS DE REGULACIÓN

### **1.1.1. Concepto de órgano endocrino. Tipos**

El órgano endocrino se puede definir como aquel capaz de regular el desarrollo, integrar la función de diversos órganos y tejidos y coordinar los procesos metabólicos del organismo mediante la síntesis y liberación de hormonas secretadas a la circulación (Vilardell-Latorre 2000; Jameson 2009).

El sistema endocrino clásico está constituido por numerosos órganos endocrinos entre los que se encuentran: hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas, glándulas suprarrenales y gónadas. Todos ellos establecen comunicaciones con otros órganos, a través del sistema nervioso, hormonas, citocinas y factores de crecimiento (Jameson 2009).

Las relaciones anatómicas de los diferentes órganos también influyen sobre la exposición a las diferentes hormonas, así el hígado es objetivo de la insulina gracias al drenaje portal del páncreas o la vascularización común del sistema hipotálamo-hipofisario expone a la hipófisis a concentraciones elevadas de los factores liberados por el hipotálamo (Jameson 2009).

### **1.1.2. Concepto de Hormona. Funciones y mecanismos de regulación**

El vocablo hormona deriva de la palabra griega “hormao” que significa estimular o excitar. Las hormonas son compuestos químicos producidos por una célula endocrina, que una vez liberadas al torrente sanguíneo, se unen a unos receptores que se encuentran en la superficie o en el interior de la célula, las cuales, se denominan células diana y producen un efecto biológico a cierta distancia de donde fueron segregadas inicialmente (Vilardell-Latorre 2000).





La síntesis de las hormonas peptídicas y sus receptores se realiza, a través de la vía clásica de la expresión de genes, es decir, transcripción, formación de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) y proteínas, transformación, postraducción de la proteína, clasificación intracelular e integración en la membrana o secreción.

Muchas hormonas forman parte de polipéptidos precursores de mayor tamaño, inactivos, que tras una transformación proteolítica dan lugar a hormonas activas (Jameson 2009).

Las funciones de las hormonas se dividen en mantenimiento de la homeostasis, crecimiento, diferenciación, reproducción y regulación del metabolismo. Las respuestas biológicas requieren de la integración de varias vías hormonales diferentes (Nussey 2001).

El principal mecanismo regulador que controla la síntesis y la secreción hormonal se realiza, a través de un mecanismo de retroalimentación o feedback, donde la propia concentración de la hormona, indica la necesidad de aumentar o disminuir su producción. Esta regulación que puede ser negativa o positiva, es una característica fundamental de los órganos endocrinos que permite mantener la concentración hormonal dentro de unos límites estrechos (Jameson 2009; Vilardell-Latorre 2000).

La señalización celular es parte de un complejo sistema de comunicación que gobierna las actividades celulares básicas y coordina las funciones celulares (figura 1). Actualmente, se van reconociendo más sistemas de regulación local como la regulación paracrina y la regulación autocrina.

Dentro de la endocrinología, la señalización celular se divide en varios grupos:

- Intracrina: las señales son producidas dentro de la célula diana u objetivo.
- Autocrina: consiste en la acción de un factor sobre la misma célula que lo produce. Por ejemplo: el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) actúa sobre muchas células que lo sintetizan como células gonadales, condrocito, etcétera (etc). A veces, actúan sobre células próximas si son del mismo tipo que la célula emisora de la señal.



## 1.- INTRODUCCIÓN

- **Juxtacrina:** las señales actúan sobre células adyacentes y se transmiten a lo largo de la membrana celular mediante componentes lipídicos o proteínas a la membrana y son capaces de actuar sobre la célula de emisión o la adyacente.
- **Paracrinas:** los factores liberados por una célula actúan sobre células vecinas del mismo tejido. Por ejemplo: la somatostatina de las células delta de los islotes pancreáticos inhibe la secreción de insulina en las células beta próximas o los neurotransmisores.
- **Endocrina:** el objetivo de la señal son células distantes. Las células endocrinas liberan hormonas que actúan en diferentes partes del cuerpo. Ha sido la vía clásica de actuación en la endocrinología.

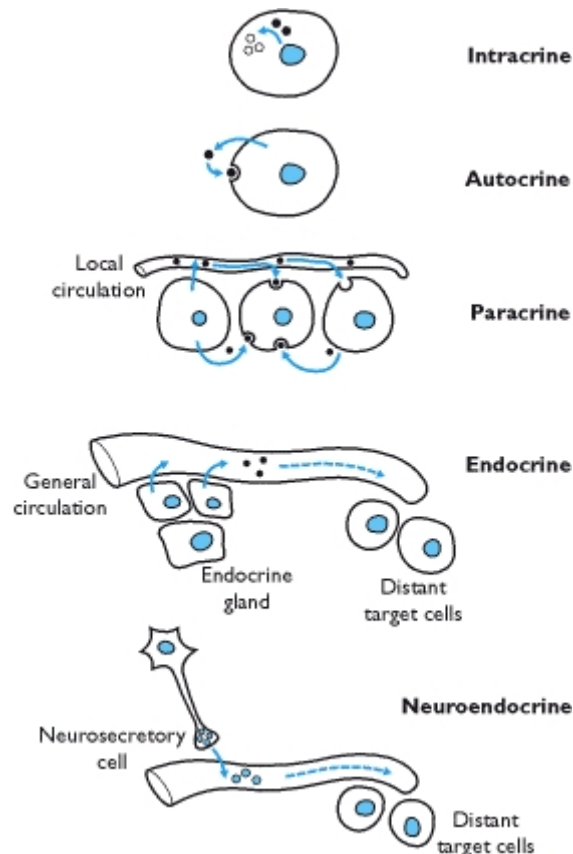


Figura 1. Esquema de sistemas de regulación hormonal. Nussey 2001.

## 1.2. HUESO Y METABOLISMO ENERGÉTICO

### 1.2.1. Importancia biológica del remodelado óseo. Métodos de estudio

El remodelado óseo es un proceso bifásico que se realiza de forma secuencial y de manera equilibrada y consiste en una destrucción o resorción a partir de hueso preexistente, realizado por unas células especializadas llamadas osteoclastos, seguido de la formación de una matriz ósea nueva por otras células específicas del hueso denominadas osteoblastos (Karsenty 2010; Ducy 2011).

Este proceso permite mantener la masa ósea de forma constante durante toda la edad adulta y es esencial para el mantenimiento de la arquitectura ósea, según las necesidades mecánicas, la reparación de los micro y macro daños producidos en el ejercicio diario y el mantenimiento de la homeostasis del metabolismo fosfocálcico, de manera que el remodelado óseo se constituye como una verdadera función homeostática (Wei 2010; Karsenty 2010; Ducy 2011). Además, permite movilizar el calcio en periodos fisiológicos excepcionales y mantiene su flujo en niveles séricos apropiados.

La importancia biológica del remodelado óseo y del mantenimiento de una masa ósea constante, se entienden al observar las consecuencias derivadas de las alteraciones en estos procesos, en una enfermedad como la osteoporosis.

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto óseo que se produce por un incremento en la resorción ósea que predomina sobre la formación de hueso. Se caracteriza por la presencia de una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura del hueso que aumenta la fragilidad del mismo y la susceptibilidad de presentar diferentes tipos de fracturas. Constituye la enfermedad del remodelado óseo más frecuente en la población actual (Consensus 1991; Riggs 1998; Raisz 2005; Genant 1999; Cooper 1996).

El aumento de la incidencia de la osteoporosis en la población general justifica, en el momento actual, la realización de numerosos estudios que tratan de investigar la base molecular del remodelado óseo.



## 1.- INTRODUCCIÓN

El esqueleto es una de las últimas adquisiciones durante el desarrollo. Esto explica el alto grado de similitud existente entre los ratones y humanos en la función de los genes relacionados con la biología del esqueleto, de manera que las moléculas que regulan dichos procesos como factores de transcripción, quinasas, receptores de membrana y la inactivación de genes que codifican dichas moléculas, originan idénticos fenotipos en ambas especies (Karsenty<sup>a</sup> 2006; Karsenty 2002).

Experimentalmente, el remodelado óseo se estudia de forma directa mediante la histología o de forma indirecta, a través de la densidad mineral ósea (DMO) y de la medición de marcadores de remodelado óseo en suero y en orina.

La histomorfometría permite medir la masa ósea, así como el número y la actividad de los osteoblastos y osteoclastos in vivo. Ambas técnicas constituyen las pruebas de referencia en el estudio de la fisiología ósea.

En los seres humanos, por razones éticas, se utilizan métodos indirectos, mientras que el estudio histológico se realiza en modelos animales como el ratón (Karsenty<sup>a</sup> 2006).

Se han desarrollado numerosos estudios celulares utilizando células animales modificadas genéticamente, que permiten conocer mejor la función de diferentes órganos y descubrir nuevas funciones hasta entonces desconocidas. La habilidad para inactivar diferentes genes en modelos animales, sobre todo en el ratón, ha permitido determinar nuevos factores de crecimiento, hormonas y proteínas circulantes que contribuyen a un mejor conocimiento de la fisiología molecular y que han permitido identificar al hueso como un importante regulador del metabolismo energético.

### **1.2.2. Regulación recíproca del hueso y del metabolismo energético**

La fisiología integrada puede ser definida como la identificación de genes y proteínas que forman parte de procesos fisiológicos que conllevan entender el mecanismo molecular integrado de todas las señales, vías metabólicas, proteínas, interacciones funcionales, células, tejidos y órganos.

Conceptualmente, la resorción y formación ósea pertenecen a la misma función fisiológica, lo que implica que la diferenciación y función de las dos células específicas, osteoblastos y osteoclastos, debería estar regulado por moléculas comunes que constituyen un complejo control hormonal, en el que participan citoquinas y factores de crecimiento que actúan de forma local u hormonas que actúan sistémicamente (Olsen 2000; Harada 2003; Teitelbaum 2003).

Una de las características más importantes en la mayoría de las regulaciones hormonales es que están bajo el control de circuitos de retroalimentación. Cuando aplicamos este concepto sobre el esqueleto, la regulación recíproca sugiere que las células óseas pueden ejercer una función endocrina.

El remodelado óseo que ocurre de forma constante y simultánea en múltiples sitios, requiere de un gran y continuo suplemento de energía para las células óseas (Karsenty<sup>a</sup> 2006). El gran coste energético que supone la resorción diaria de hueso mineralizado junto con el coste energético de la formación ósea de novo, soporta la hipótesis de que, para cubrir esta gran demanda metabólica, debe existir una correulación entre el metabolismo energético y el hueso, es decir, que el remodelado óseo puede tener un papel importante en como la glucosa y la energía es manejada por el cuerpo (Karsenty 2010).

La hipótesis basada en la demanda energética, implica que los primeros mediadores de la correulación debieron aparecer, durante la evolución, con el hueso y no con el metabolismo energético.

La mayoría de las funciones homeostáticas son controladas por el hipotálamo, como el apetito y la reproducción, lo que sugiere que el remodelado óseo, como prototipo de función homeostática, debería estar, al menos, parcialmente controlado, a través de un mecanismo central (Wei 2010).



## 1.- INTRODUCCIÓN

Estos dos aspectos biológicos importantes como son el establecimiento del remodelado óseo como función homeostática y la regulación, a través de un mecanismo central, permiten junto con la participación en la regulación de la energía y de la glucosa, sugerir la hipótesis de que existe una coordinación regulada entre el remodelado óseo y el metabolismo energético, probablemente, a través de un mecanismo central y si existe un vínculo entre el metabolismo energético y el hueso, este último debería regular el metabolismo energético (Ducy 2011; Karsenty 2010).

Una de los mecanismos reguladores más importantes del remodelado óseo es la regulación hormonal realizada por la hormona parathormona o paratiroidea (PTH) y los esteroides sexuales.

La homeostasis del esqueleto en las mujeres está bajo el control de los estrógenos, mientras que en los varones, los andrógenos y estrógenos juegan un papel similar. A través de la vía de los receptores de estrógenos alfa (ER-alfa) y de los receptores beta (ER-beta), se suprime la producción de las citoquinas proresortivas como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), el ligando del receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) y el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y se inhibe la resorción ósea.

Las mujeres postmenopáusicas con deficiencia en estrógenos muestran un aumento de sensibilidad a la acción resortiva de PTH debida, en parte, a la producción de interleucina 6 (IL-6) y de su receptor soluble que pueden contribuir al desarrollo de osteoporosis. El descenso de estrógenos durante la menopausia produce un desbalance entre la formación y la resorción ósea, que resulta en una pérdida neta de hueso que predispone a la osteoporosis (Núñez 2007; Riggs 1986; Potts 1998).

En la búsqueda de la identificación de hormonas que pudieran regular la formación del hueso, encontramos dos hechos clínicos fundamentales. Primero, la osteoporosis se origina por un fallo gonadal (Riggs 1986) y, por otro lado, la obesidad parece que protege frente a la osteoporosis (Zhao 2007; Ricci 2001; Grinspoon 2000). Tremollieres observó que la obesidad en mujeres postmenopáusicas, se acompañaba de un descenso de la pérdida de masa ósea asociada a un incremento de la misma (Tremollieres 1993).



Estas dos observaciones sugieren la existencia de un mecanismo de regulación común entre el apetito, la reproducción y la masa ósea.

Al intentar determinar una hormona u hormonas conocidas que regulasen el apetito y la reproducción, se encontró que la leptina es la única que influencia de forma significativa ambas funciones.

Para integrar el significado de todos estos hallazgos, podemos definir cuatro fases en la interacción del hueso y el cerebro como una unidad reguladora (figura 2).

En la primera fase, el esqueleto detecta el estado energético y se envían señales aferentes desde los depósitos de almacenaje al hipotálamo.

Las células grasas controlan la función metabólica mediante el almacenaje y la liberación de energía en respuesta a la ingesta de nutrientes. Los adipocitos sintetizan citoquinas, hormonas y factores de crecimiento que modulan la actividad de otras células.

La leptina es el prototipo de adipoquina que exhibe la clásica actividad endocrina, mediante el cruce de la barrera hematoencefálica, mejorando la función reproductiva, reduciendo el apetito, a través del núcleo arcuato y regulando el remodelado óseo, a través del sistema nervioso simpático pasando por el núcleo ventromedial (VMH) (Spiegelman 2001; Ducey 2000; Takeda 2002; Rosen 2008).

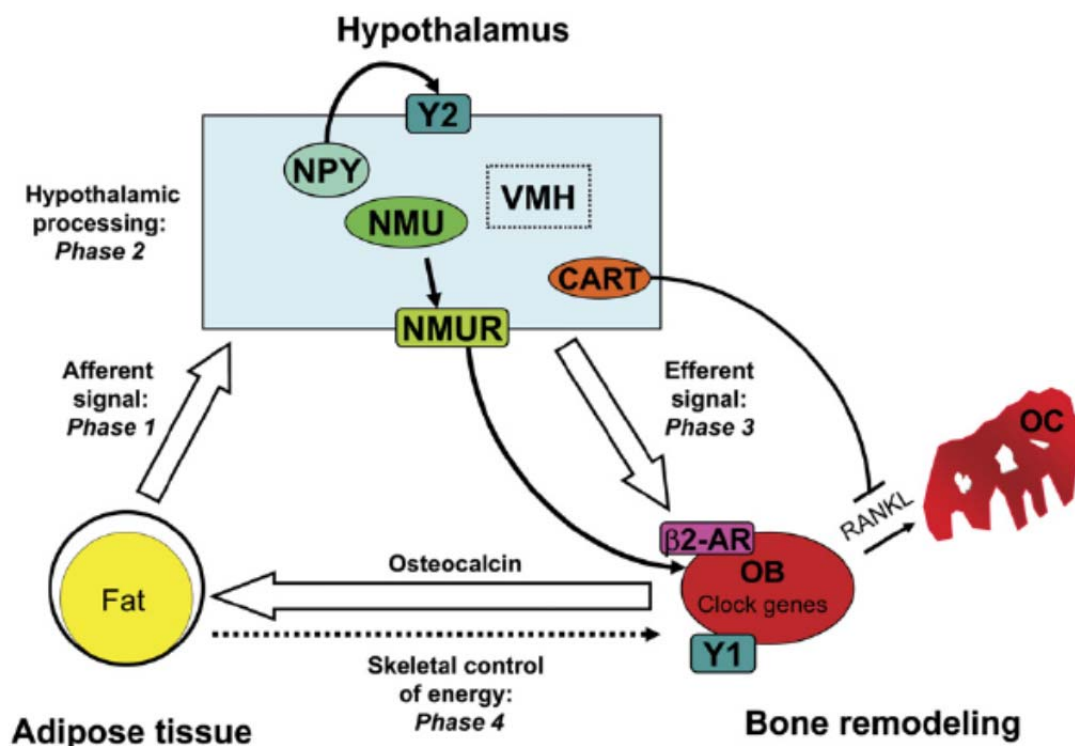
Los adipocitos en la medula ósea, también secretan leptina que puede influir en las células estromales adyacentes para entrar en el linaje osteoblástico. Sin embargo, la importancia de este efecto ha sido puesta en cuestión, porque la sobreexpresión de leptina en hueso no produce un fenotipo óseo (Astudillo 2008; Takeda 2002).

En una segunda fase, en el núcleo ventromedial hipotálmico, ocurre un proceso neural complejo en conjunción con otros circuitos neurales como sistemas glutamérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, cannabinoides y NPYérgicos que también pueden ser activados por estas señales aferentes.

La evidencia del control neural del remodelado óseo es innegable y parece que hay numerosos mediadores que contribuyen a ello. Un ejemplo es que la delección del receptor 5-Hidroxitriptamina-2B (5HT<sub>2B</sub>R) produce una masa ósea baja y empeora la proliferación de osteoblastos (Collet 2007).

En la tercera fase, se envían señales eferentes desde el SNS a los receptores beta 2 adrenérgicos (B2-ADR), en los osteoblastos. Las vías moleculares incluyen una regulación transcripcional y posttraslacional de los genes Clock (del inglés, Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) que regulan la proliferación de los osteoblastos, indirectamente, mediante la inhibición de c-myc (Rosen 2008).

En la cuarta y última fase, los osteoblastos pueden modular la expresión de la adiponectina en los adipocitos, completando la regulación recíproca entre el hueso y el cerebro (Rosen 2008).



Regulación central del remodelado óseo. Fase 1, la señal aferente de la leptina que se origina desde el tejido adiposo.

Fase 2, envuelve el proceso de señal en el hipotálamo que ocurre en el hipotálamo ventromedial (VMH). Los mediadores de esta fase incluyen, probablemente, el neuropéptido Y (NPY) y la neuromedina U (NMU). La fase 3, representa la señal eferente simpática desde el hipotálamo a los receptores B2 adrenérgicos (B2-ADR) en los osteoblastos, con los cambios resultantes en los factores de transcripción y genes clock que afectan la osteoblastogénesis. La supresión de la osteoclastogénesis puede ocurrir, indirectamente, a través de la supresión del receptor activador ligando del factor nuclear-κB (RANKL) en los osteoblastos, por el transcrito regulado por cocaína y anfetamina regulador (CART). NMU puede mediar sus efectos subsecuentes en los receptores B2-ADR y en los genes

Clock. La fase 4, representa la regulación ósea de los adipocitos, probablemente, a través de la liberación de osteocalcina. La línea de puntos en la fase 4 representa la posibilidad teórica de que los adipocitos puedan regular la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Otras abreviaturas. Y1; NPY receptor 1, Y2; NPY receptor 2, NMUR; neuromedina U receptor, OB; osteoblastos, OC; osteoclasto.

**Figura 2. Esquema de regulación central del remodelado óseo. Rosen 2008.**





### **1.2.3. Control central del remodelado óseo**

#### **1.2.3.1. Leptina**

La leptina es una hormona-citoquina like de 16 kilodalton (kDa), cuyo nombre griego “leptos” significa delgado. Se produce, predominantemente, en el tejido adiposo y circula en forma libre y como una entidad unida a proteínas (Zhang 2005).

Fue descubierta en 1994 por Zhang y está codificada por el gen ob, que es el responsable de la obesidad en ratones con déficit en este gen (ratón ob/ob) (Zhang 1994). Este descubrimiento iniciaba una nueva era en los hallazgos sobre la obesidad y los mecanismos que regulan la homeostasis energética.

La leptina inhibe el apetito, favorece la función reproductora y el consumo de energía, a través de su unión al receptor localizado en el cerebro, lo que la convierte en una excelente candidata para investigar la existencia de un mecanismo regulador común entre el remodelado óseo y el metabolismo energético. Además, tiene otro rasgo atractivo y es que no aparece, durante la evolución, con el apetito, la reproducción o el gasto energético (Coll 2007; Ahima 2004; Spiegelman 2001; Karsenty<sup>a</sup> 2006). Los gusanos y moscas pueden comer más o menos y pueden ser fértiles o no y no tienen leptina, por tanto, la leptina es propia de los vertebrados, de hecho, aparece durante la evolución con el hueso (Karsenty<sup>a</sup> 2006). Esto puede ser una coincidencia o que la leptina apareciera, para permitir la correulación entre el hueso y el metabolismo energético en la misma dirección.

En humanos, el déficit de leptina y su resistencia, tiene una importancia biológica ya que produce obesidad, diabetes e infertilidad.

Otro factor importante de esta hormona es que presenta un único ligando y receptor, lo que hace más sencillo la realización de diferentes experimentos (Spiegelman 2001; Zhang 1994).



## 1.- INTRODUCCIÓN

Dentro de los estudios más importantes, están aquellos en los que se obtuvieron ratones modificados genéticamente sin leptina (ob/ob) y sin receptor para la leptina (db/db) (Auwerx 1998). En ellos, se halló un fenotipo metabólico con apetito aumentado, obesidad, hipogonadismo y un aumento pequeño de la resorción, exhibiendo una alta masa ósea con elevación de los parámetros de formación ósea (tabla 1). Esto evidenciaba que la leptina usaba una vía central, probablemente hipotalámica, para actuar sobre el hueso y constituía un potente inhibidor del incremento de masa ósea (Ducy 2000; Elefteriou 2005).

Este fenotipo es extraordinario, ya que es el único modelo animal donde coexiste hipogonadismo y masa ósea elevada (Ducy 2000). El hecho de que la ausencia de leptina conlleve una alta masa ósea, a pesar del hipogonadismo, sugiere que la regulación del remodelado óseo es una función crítica de la leptina.

Esta conjetura se demostró analizando ratones delgados y libres de grasa por un déficit de leptina y por la ausencia virtual de adipocitos. En ellos, la infusión de leptina corrigió el fenotipo óseo causado por la ausencia de esta, sin producir un pico detectable en la circulación (Ducy 2000; Björnholm 2007; Yadav<sup>a</sup> 2009). Posteriormente, se ha comprobado esto de forma similar en modelos con ganancia de función de leptina (Björnholm 2007; Yadav<sup>a</sup> 2009).

<b>Características del ratón ob/ob y db/db</b>
-Apetito aumentado/Obeso
-Hipogonadismo
-Masa ósea elevada
-Infusión de Leptina intracerebroventricular corrige el fenotipo
-NMU deficiente
-CART ausente en hipotálamo. Presente en células estromales

Tabla 1. Características del ratón (ob/ob) y (db/db).

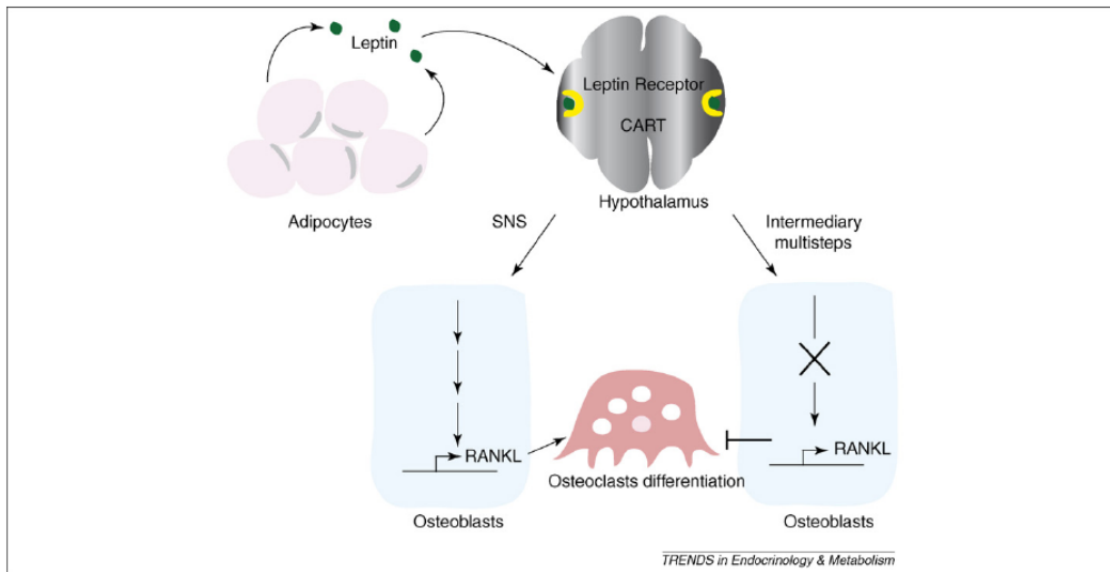


Tartaglia en 1995 identificó el gen del receptor de leptina (Ob-R), en el locus db del cromosoma 4 (Tartaglia 1995). El receptor Ob-R, denominado LEP-R, LR, DR, CD295 o HuB219 fue aislado, primero, en el plexo coroideo como miembro de la familia de receptor de citoquina clase I. El gen Ob-R codifica 5 formas: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re. Ob-Rb es la isoforma más larga y es el único receptor capaz de proporcionar una señal de transducción. Se encuentra en concentraciones elevadas en el cerebro (30-40%) y en áreas que regulan la alimentación como el núcleo arcuato, el núcleo dorsomedial y el núcleo ventromedial.

También se encuentra en un 5-8%, en numerosos tejidos periféricos como el tejido adiposo, ovarios, testículos, placenta, médula adrenal, riñón, adipocitos, células inmunes, hígado, células pancreáticas, condrocitos, corazón y músculo esquelético. En comparación con esta forma, el resto está relativamente poco concentradas en el hipotálamo pero ubicuamente expresadas dentro de microvasos y del plexo coroideo, así como en tejidos periféricos.

Diferentes autores han verificado el papel de la leptina en la regulación de la masa ósea, a través del cerebro por medio de su unión al receptor Ob-R localizado en las neuronas hipotalámicas (Ahima 2004; Martin 2005; Elefteriou 2004 y 2005; Ducey 2000).

La leptina utiliza dos vías que son: la vía simpática, que actúa en los osteoblastos y favorece la diferenciación a osteoclastos, induciendo la expresión del gen RANKL, que es un factor diferenciador osteoclástico (Teitelbaum 2003) y la otra vía es la CART que, a nivel del hipotálamo ventromedial, inhibe la expresión de RANKL en los osteoblastos, a través de un mecanismo desconocido (Elefteriou 2005) (figura 3).



Regulación ósea a través del tejido adiposo. La hormona derivada del adipocito, la leptina, se une a su receptor en las neuronas hipotalámicas y usa la vía simpática y el CART para regular la función ósea y la expresión de RANKL en los osteoblastos.

**Figura 3. Esquema de regulación ósea a través del tejido adiposo. Lee 2008.**

La adiponectina es otra hormona procedente del tejido adiposo que suprime la actividad resorptiva de los osteoclastos, aumentando la masa ósea (Oshima 2005).

El concepto de feedback hormonal, la existencia de un mismo precursor común para el linaje osteoblástico y adipocítico, que son las células madre mesenquimales, así como de una variedad de factores ambientales y hormonales comunes (Lee 2010; Karsenty<sup>a</sup> 2006; Karsenty 2010) y el hecho de que la leptina, que es el producto del gen derivado del adipocito, sea responsable del fenotipo óseo y un factor importante que media las conexiones funcionales entre el hueso y la grasa, indica que hay una fisiología integradora señalando los posibles efectos endocrinos del hueso en el metabolismo energético (Wolf 2008).



### 1.2.3.2. Neuropéptidos

Hay diferentes ejemplos de como muchos neuropeptidos participan en la homeostasis del hueso y el control metabólico (Baldock 2002; Sato 2007).

Los neuropéptidos hipotalámicos envueltos en la acción de la leptina se clasifican en orexigénicos, que son inhibidos por la leptina y cuyo mRNA aumenta en respuesta a estados de déficit de leptina y también existen péptidos anorexigénicos.

Los péptidos orexigénicos son: neuropéptido Y (NPY), péptido relacionado con agouti (AgRP), hormona concentradora de melanina (MCH) y orexina, mientras que los péptidos anorexigénicos son: MSH alfa, producto de pro-opiomelanocortina (POMC), CART y la hormona estimulante de corticotrofina (CRH) (Elias 1998; Flier 1998). No obstante, la leptina continua siendo el sensor primario de energía en el tejido graso, que es regulado por las conexiones eferentes hipotalámicas dirigidas hacia el esqueleto (Rosen 2008).

La ingesta de comida y el gasto energético se realiza a través de varios neuropéptidos como NPY y AgRP, cuya expresión es inhibida por la leptina, mientras que POMC es estimulado por la leptina cuando aumenta la ingesta de comida.

Takeda demostró que se obtenía un fenotipo similar al ratón sin leptina (ob/ob) y sin receptor (db/db), lesionando las neuronas glucosa-sensibles hipotalámicas con tioglucosa de oro, apuntando que la señalización de la leptina ocurría a ese nivel. La infusión intracerebroventricular de leptina en el ratón (ob/ob) con el nucleo arcuato seccionado, corregía la masa ósea pero no originaba cambios en el peso, sugiriendo que había distintos sitios de regulación del remodelado óseo y del apetito (Takeda 2002).

Diferentes señales eferentes parten desde el hipotálamo hacia los osteoblastos, entre las que se encuentran: el sistema nervioso simpático, la melanocortina, el NPY o CART.



## 1.- INTRODUCCIÓN

### -Sistema nervioso simpático

El SNS contribuye a la regulación de la masa ósea, a través del receptor beta 2 adrenérgico. Se obtuvieron ratones sin el receptor B2-ADR (B2-ADR-/-) y se observó que no eran obesos, tenían aumentada la masa ósea y su esqueleto era resistente a la infusión intracerebroventricular de leptina. Los ratones sin dopamina B hidroxilasa tenían un fenotipo similar sin anormalidades metabólicas (Takeda 2002; Elefteriou 2005).

El ratón (ob/ob) tenía un tono simpático bajo, lo que sugería que la acción central de la leptina se realizaba, a través del sistema nervioso simpático (Takeda 2002). Al restaurar la actividad simpática, descendía un 45% la masa ósea sin que se afectase el apetito o la reproducción.

Esto permite aseverar que la leptina se une a los receptores B2 adrenérgicos en las neuronas hipotalámicas ventromediales, cuya señalización, a través del SNS, permite actuar negativamente en los osteoblastos (Wolf 2008).

El SNS controla la diferenciación y proliferación de osteoblastos, a través de la regulación de la proteína activadora 1 (AP-1) y de genes envueltos en el reloj molecular (Elefteriou 2005).

### -Transcriptor regulador de cocaína y anfetamina

CART es un péptido de 116 aminoácidos codificado por el gen CARTPT, cuya expresión en el hipotálamo es positivamente regulado por la leptina. También, está presente en la circulación general debido a su secreción por las glándulas pituitarias e islotes pancreáticos (Kristensen 1998). Este patrón de expresión aumenta la posibilidad de que CART pueda no actuar exclusivamente como neuromediador.

El ratón CART deficiente (CART-/-) no presenta anormalidades de peso o reproducción, es decir, son fértiles, con apetito normal y muestran un tardío inicio de fenotipo de baja masa ósea, causado por un aumento de la resorción mediada por RANKL (Takeda 2005; Kristensen 1998).

En el ratón (ob/ob), la formación ósea está aumentada y la expresión de CART está ausente en el hipotálamo. No obstante, la expresión de CART en macrófagos y células estromales se diferencia normalmente y ni hay receptores ni evidencia de expresión de CART en el hueso, sugiriendo la presencia de otro mediador central del remodelado (Ducy 2000; Elefteriou 2005).



Los pacientes sin CART presentan un fenotipo de osteoporosis sin fenotipo metabólico (Elefteriou 2005).

#### -Melanocortina

Forma parte de una familia de péptidos producidos por procesos de postraslación de pro-opiomelanocortina y había sido considerada originalmente como la molécula mayor de señalización del remodelado óseo.

Hay dos receptores de melanocortina localizados en el núcleo arcuato. La delección de uno de ellos, en modelos animales, lleva al ratón a presentar una masa ósea alta y una supresión de la resorción (Elefteriou 2005).

El ratón con delección del receptor de melanocortina 4, (MC4R<sup>-/-</sup>) muestra niveles elevados del neuropéptido CART, que suprime la expresión de RANKL que es producido en los osteoblastos y es esencial para la diferenciación de los osteoclastos, produciendo un descenso en los parámetros de resorción ósea, una masa ósea elevada y un aumento de los niveles séricos y/o hipotalámicos de CART (Anh 2006). Además, el descenso en la resorción ósea en ratones (MC4R<sup>-/-</sup>) se normaliza genéticamente reduciendo los niveles de CART (Fu 2005).

La evidencia en hombres está menos documentada. Pacientes con déficit de MC4R tienen un fenotipo metabólico y un incremento de la densidad mineral ósea (Farooqi 2000; Anh 2006).

#### -Neuromedina U

NMU es un neuropéptido producido en el núcleo dorsomedial, glándula pituitaria y plexo mientérico del intestino delgado. Se une al receptor NMUR2 y como otros neuropéptidos, puede regular el apetito y la activación simpática (Rosen 2008).

El ratón ob/ob es NMU deficiente (NMU<sup>-/-</sup>), pero se corrige con la administración de leptina. Sato vio que el ratón sin NMU tenía alta masa ósea y aumento de la formación ósea, en comparación con los ratones salvajes, a pesar de que la proliferación de osteoblastos y osteoclastos era normal (Sato 2007; Rosen 2008). Esto significaba que NMU debía actuar centralmente en el control del remodelado. Sin embargo, la infusión intracerebrovenricular de leptina o la administración de agonistas B2 adrenérgicos en el ratón (NMU<sup>-/-</sup>) no redujeron la masa ósea (Cirmanová 2007).



## 1.- INTRODUCCIÓN

Sato describió que la administración central de leptina, paradójicamente, aumentaba el número de osteoblastos en el ratón (NMU-/-). Este hallazgo junto con el descubrimiento de que los ratones tenían altos niveles de catecolaminas y metanefrinas urinarias, pero un aumento de masa ósea y resorción normal, implica que la ausencia de NMU lleva al esqueleto a una resistencia a la activación simpática por la leptina o que ocurren cambios compensatorios en otros neuropéptidos y así equilibra cualquier aumento en el tono simpático (Rosen 2008).

La explicación al aumento de formación ósea en estos ratones si los osteoblastos y osteoclastos proliferan in vitro y se diferencian de forma normal es porque los genes clock Per 1 y Per 2 estaban significativamente descendidos. Esto es una reminiscencia de los osteoblastos de los ratones (ob/ob), en los que la ausencia de señal B2-ADR, por ausencia de la leptina, disminuye los genes clock con un subsecuente aumento de formación ósea (Rosen 2008).

De manera que NMU, a través del sistema nervioso central (SNC), altera el reloj molecular en el hueso mediante mecanismos desconocidos, constituyendo un mediador central, dependiente de leptina, en la regulación ósea.

Los agonistas del receptor NMU descendían la masa ósea en el ratón salvaje mientras que los antagonistas de este receptor podían ser utilizados como tratamiento para enfermedades óseas sin inducir ganancia de peso (Cirmanová 2007; Sato 2007).

Además, en los ratones (NMU-/-), la expresión de CART está aumentada implicando un fino balance entre los efectos supresivos de CART en la osteoclastogénesis y la actividad de resorción ósea inducida por el SNS (Rosen 2008).

### -Neuropéptido Y

NPY pertenece a la clase de péptidos incluidos el polipéptido pancreático (PP) y péptido YY (PYY) que se expresan en el sistema nervioso central. Ellos señalizan a través de los receptores Y1, Y2, Y4, Y5 Y6 expresados en los tejidos.





Al igual que CART, se sintetiza en el núcleo arcuato y aumenta el apetito cuando se sobreexpresa. También se han identificado en la médula ósea, sistema nervioso periférico, intestino, periostio y elementos vasculares que rodean a células de la médula.

La expresión de mRNA NPY en el núcleo arcuato, aumenta en respuesta al ayuno y marcadamente en ratones sin leptina (*ob/ob*) y (*db/db*). La administración de leptina en estos ratones suprime la sobreexpresión de NPY en dicho núcleo.

El ratón (*ob/ob*) sin el gen NPY, tiene un fenotipo con un descenso de la ingesta de comida y de peso, en comparación con el ratón (*ob/ob*), indicando que esta molécula es una diana importante de la leptina.

Se obtuvo un ratón con una línea germinal con una delección hipotalámica del receptor Y2 (*Y2<sup>-/-</sup>*) y se vio que aumentaba la cortical ósea y la formación ósea, sin cambios en la resorción (Allison 2006; Baldock 2007). Se desarrolló, también, otra estirpe germinal con una delección del receptor Y1 y mostraban, de nuevo, una alta masa ósea. Sin embargo, cuando se realizaba una delección de los genes Y1 en el hipotálamo, no se alteraba la densidad ósea.

La proliferación de células estromales de médula ósea estaba aumentada en el ratón (*Y2<sup>-/-</sup>*) y esto estaba acompañado de una evidencia *in vitro* del aumento de mineralización, así como una diferenciación más fácil en adipocitos, bajo condiciones apropiadas, en comparación con las células salvajes, indicando que las células de este ratón son más pluripotentes que la de los ratones salvajes. Sorprendentemente, estos ratones no tenían receptores Y1 en los osteoblastos (Rosen 2008; Lundberg 2007). Esto sugiere que la señal de NPY puede modular el remodelado óseo, pero el efecto anabólico de la delección del gen Y2, está mediado por la regulación periférica del receptor Y1 en los osteoblastos.



### **1.2.4. Regulación del metabolismo energético por el esqueleto. Osteocalcina**

Lee y colegas, basándose en que la mayoría de las regulaciones hormonales están controladas por circuitos recíprocos, sugiere que si existe una regulación de los osteoblastos por una hormona derivada del adipocito que es la leptina, los osteoblastos, de alguna manera, deben tener influencia sobre los adipocitos en un mecanismo de feedback (Lee 2007).

Una candidata perfecta es la osteocalcina, que es una proteína de bajo peso molecular de 5700 dalton (D), producida en los osteoblastos y que es sintetizada como una pre-promolécula con tres residuos de ácido glutámico y es secretada a la circulación.

Los residuos glutámicos son gamma carboxilados durante las modificaciones post-traslacionales a residuos Gla (OC carboxilada), por una gamma carboxilasa dependiente de la vitamina K, por eso se llama también BGP (del inglés, Bone Gla Protein) (Lian 1989; Price 1989).

La generación de un ratón modificado sin osteocalcina (OC<sup>-/-</sup>), que presentaba un fenotipo con masa ósea elevada y una cantidad anormal de grasa visceral, constituyó la primera evidencia de que el esqueleto podía regular el metabolismo energético (Ducy 1996; Rappaport 2009). Este hallazgo era inesperado por la alta afinidad que presenta la OC por la hidroxiapatita del hueso mineral. Posteriormente, Murshed, a raíz del trabajo de Ducy de ratones sin OC, confirmó que esta no tiene un papel en la formación ósea (Murshed 2004).

El ratón sin OC tenía niveles altos de glucosa y niveles bajos de insulina, en comparación con el ratón salvaje y mostraba un descenso en la proliferación de células beta y un aumento de la masa grasa (Lee 2007).

En humanos, cuando los niveles de OC están bajos o la OC es pobremente carboxilada, los niveles de glucosa disminuyen de manera similar al ratón (Sayinalp 1995).

Continuando con esta línea de investigación, se obtuvo un ratón que presentaba una ausencia de genes que se expresan preferentemente en los osteoblastos. El primer gen fue el Esp, que codifica el receptor de proteína tirosina fosfatasa (OST-PTP) que no se expresa en el páncreas o en el tejido adiposo (Rappaport 2009; Lee 2007; Mauro 1994; Dacquin 2004).



Se obtuvo un ratón con déficit de Esp (Esp<sup>-/-</sup>) que presentaba un fenotipo con un aumento de secreción de insulina e hipoglucemia, una elevación entre el 60-300% de proliferación de células beta y un aumento de la sensibilidad de la insulina. También, tenían menos grasa por un incremento en el consumo de energía y además, el apetito no se veía afectado. El aumento de la sensibilidad a la insulina se debía a la expresión del gen de la adiponectina en la grasa y a la concentración de adiponectina circulante.

El ratón sin Esp tenía una imagen opuesta al ratón sin OC. Los niveles de carboxilación de la osteocalcina estaban descendidos en el suero del ratón sin Esp, por lo que presentaban mayor OC no carboxilada (Ferron 2010). La bioactividad de la OC es regulada por OST-PTP, que tiene el gen Esp y los ratones deficientes en Esp son modelos de OC con bioactividad incrementada (Mauro 1994).

La osteocalcina es, por tanto, una molécula sintetizada por los osteoblastos que regula la homeostasis de la glucosa, por su acción sobre la expresión de insulina en los islotes pancreáticos y de la adiponectina, una adipocina insulino-sensibilizadora secretada en los adipocitos (Wu 1999).



### **1.2.5. Regulación de la secreción de insulina por la leptina a través de los osteoblastos**

La leptina desempeña un papel importante en la inhibición de la secreción de insulina, a través de la realización de su función sobre las células beta, mediante la vía de los osteoblastos (Morioka 2007; Takeda 2002).

La leptina produce una regulación positiva del SNS que favorece la expresión de Esp en los osteoblastos (Hinoi 2008).

Se estudiaron ratones con déficit del receptor específico de leptina (LEPR). Al deleccionar estos receptores en todas las neuronas (Lepr syn<sup>-/-</sup>), se verificó que la leptina usaba una vía neural para regular la secreción de insulina. Además, se encontró un descenso en los niveles de epinefrina y norepinefrina y en la expresión de la proteína desacoplante 1 (UCP1) en la grasa marrón o parda, reflejando un tono simpático bajo (Morioka 2007).

Para investigar si el tono simpático, bajo el control de la leptina, regulaba la secreción de insulina, a través de los osteoblastos, se realizó otro modelo, en el que se deleccionó el receptor beta adrenérgico en los osteoblastos (B2-ADR<sup>-/-</sup>). El resultado fue que este ratón tenía un aumento en los niveles de insulina (Hinoi 2008).

La infusión de leptina prolongada intracerebroventricular descendió la secreción de insulina estimulada por la glucosa en ratones salvajes, pero no en los ratones con déficit del receptor B2-ADR, confirmando la idea de que la señalización simpática en los osteoblastos, contribuye a la regulación de la leptina en la secreción de insulina.

En los ratones (B2-ADR<sup>-/-</sup>), el tratamiento con isoprotenerol, que es un agonista B adrenérgico, en los osteoblastos, aumentó cuatro veces la expresión de Esp, sin que se modificara la expresión de OC (Hinoi 2009). Aunque los niveles totales séricos de OC fueron normales, la cantidad de OC no carboxilada aumentó.



Estudios en ratones sin receptores B2-ADR en los osteoblastos (B2-ADR *osb*<sup>-/-</sup>) y (ATF4<sup>+/-</sup>), mostraron que el factor activador de transcripción 4 (ATF4) llamado antes CREB2 (del inglés, cAMP response element-binding), desarrollaba un papel importante en la diferenciación de los osteoblastos, mediando la regulación simpática de la secreción de insulina, a través de su expresión en los osteoblastos, porque los niveles séricos de insulina y proliferación de células beta estaban aumentados en estos ratones (Hinoi 2009).

Estos modelos genéticos señalan la importancia del control cruzado entre adipocitos y osteoblastos en la regulación del metabolismo de la glucosa, a través de la osteocalcina (Lee 2007; Weinreb 1990).

Estas relaciones también se encuentran en humanos, donde niveles anormales de OC o su ratio de carboxilación en suero, refleja cambios en el metabolismo de la glucosa (Hwang 2009; Winhofer 2010; Pittas 2009; Lee 2007; Weinreb 1990).

### **1.2.6. Remodelado óseo, metabolismo energético y reloj molecular**

Ducy y Amling hicieron una observación y es que los ratones sin leptina (*ob*/*ob*) tenían hipogonadismo y presentaban paradójicamente alta masa ósea (Ducy 2000).

Karsenty y Ducy demostraron que la leptina causaba pérdida de masa ósea por la activación del SNS, más que a través de las hormonas circulantes y citoquinas (Karsenty<sup>a,b</sup> 2006). Posteriormente, se identificó el receptor B2 adrenérgico como el objetivo de la regulación simpática de los osteoblastos, estableciendo un bucle de regulación central (Takeda 2002; Eleftheriou 2005) y se identificaron los genes *Clock* como dianas osteoblásticas primarias para la activación simpática por la leptina (Fu 2005).

A partir de estos cuatro importantes estudios, observamos que una llave para entender la modulación central del remodelado periférico son los genes *Clock*, que codifican familias de proteínas expresadas en el patrón circadiano.



## 1.- INTRODUCCIÓN

El colágeno tipo 1 y OC exhiben periodicidad significativa durante el ciclo de 24 horas, así como la osteoprotegerina (OPG) que es un inhibidor endógeno del RANKL y PTH (Gundberg 1985). Adipoquinas, incluida la leptina, adiponectina y resistina muestran también una ritmicidad circadiana (Kalsbeek 2007).

El generador master clock esta en el núcleo supraquiasmático. Este se ve afectado por señales ambientales como la luz, la alimentación y señales hormonales que regulan genes clock periféricos, a través de señales neuronales.

A nivel molecular, el motor clock se caracteriza por dos factores de transcripción BrnL1 y Clock, que regulan la expresión de otros genes circadianos como los periods (Per 1 y 2), los citocromos (Cry 1 y 2), Rev-erb alfa, Ror alfa y nocturnina (Morse 2002).

Per y Cry forman un complejo que regulan negativamente BrnL1 y Clock. La delección de Per 1 y 2 y Cry 1 y 2 en ratones, aumenta la masa ósea, sin cambios en la composición de grasa o del metabolismo (Fu 2005). Además, estos ratones tienen niveles normales de leptina y el SNS intacto. Esto implica que el reloj molecular, que regula genes osteoblásticos específicos, es diana del receptor beta 2 adrenérgico y es un mediador importante de fase 3 en la vía del control central.

### 1.3. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Dentro de los numerosos modelos experimentales que se han desarrollado en los últimos años, describimos algunos de los más importantes y los resumimos en la siguiente tabla (tabla 2). Los estudios son identificados y descritos por el nombre del primer autor.

#### 1.3.1. Zhang (1994):

Desde Laplace y Lavoisier se ha postulado que el balance energético entre la ingesta de comida y el gasto de energía estaba fisiológicamente regulado. Este balance en mamíferos parece ser controlado por un feedback en el que la cantidad de energía acumulada es detectada por el hipotálamo, que ajusta la ingesta y el gasto energético para mantener el peso constante (Brobeck 1948).

De las regiones cerebrales implicadas en la regulación del comportamiento de la alimentación, el núcleo ventromedial es el centro más importante de saciedad. El aumento de peso debido a lesiones en este núcleo, se debe a una disminución del gasto energético y a un aumento del apetito.

Zhang identificó el gen obeso (ob) que regula este proceso en el ratón. La mutación única del gen ob conlleva una obesidad profunda, el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y recuerda a la obesidad mórbida en adultos.

Experimentos cruzados entre ratones salvajes y mutantes, muestran que ob es un producto del metabolismo graso circulante en plasma que actúa sobre el SNC para inhibir la ingesta y/o regular el gasto energético, como parte de un mecanismo homeostático para mantener constante el tejido adiposo, para lo que requeriría un mecanismo que le permita atravesar la barrera hematoencefálica.

La homología de este producto entre vertebrados sugiere que su función está altamente conservada. Esta identificación podría proporcionar uno de los mecanismos para entender la patogénesis de la obesidad.



### 1.3.2. Tartaglia (1995):

En este estudio intentaron identificar los sitios de unión de la leptina y gracias a ello, se identificó y clonó un receptor de unión de leptina (Ob-R) que se expresaba en el plexo mucoso coróideo y en varios tejidos, incluido el hipotálamo. El mapa de genes que codifican Ob-R muestra que estaban dentro del cromosoma 4 que contiene el locus db.

Ratones homocigotos para la ausencia de db (db/db) tenían un fenotipo similar al ratón sin leptina (ob/ob), ya que podían tener un defecto en la recepción de la señal del producto del ob y consecuentemente producir obesidad precoz.

Diferentes estudios han mostrado que la administración exógena de ob purificada de *Escherichia Coli* puede corregir la obesidad y los fenotipos relacionados con la ausencia de leptina (Campfield 1995).

Numerosas teorías proponen que el efecto de la leptina se realizaría, vía directa, por la unión a sus receptores en el SNC.

Las recientes observaciones que ratones y humanos obesos tienen altos niveles de leptina y mRNA leptina, en comparación con grupos controles delgados, sugiere que la mayoría de las causas de obesidad se deben a una resistencia a los efectos biológicos de la leptina, como consecuencia de un fallo parcial del transporte de esta al SNC, más que a una inadecuada cantidad de leptina en sí misma (Maffei 1995).

La observación de que la ausencia de leptina en ratones produce elevación de la masa ósea, podría explicar este mismo resultado en humanos, debido al estado de resistencia a la leptina.

La clonación del receptor de unión de la leptina, permitirá un examen de las potenciales mutaciones de esta molécula en obesos, que facilitará el entendimiento de los mecanismos de resistencia a la leptina en la obesidad humana y del tratamiento de la disregulación del peso corporal.





### **1.3.3. Corral (1998):**

Recientes evidencias muestran que las células del linaje osteoblástico participan en la diferenciación de los osteoclastos. El requerimiento de un factor de diferenciación de osteoclastos, sintetizado por los osteoblastos progenitores, y el mantenimiento de una masa constante a lo largo de los ciclos de remodelado óseo, implica la asunción de que la formación y la resorción ósea se controlan mutuamente.

Generalmente, se ha asumido que la resorción y la formación están unidas mecánicamente durante el remodelado y que la ausencia o el defecto de una de ellas, disminuiría la función de la otra para mantener constante la masa ósea. Sin embargo, el vínculo entre estas dos actividades, no se había demostrado in vivo.

Para demostrar el papel de la formación ósea en el control de la resorción, se generó en este estudio un ratón con una ablación inducible de los osteoblastos, desarrollando una osteopenia reversible. En un periodo de tiempo muy corto, la masa ósea se recuperó de forma precisa. Esta rapidez indicaba que los osteoblastos podían testar cuando los huesos estaban vacíos y trabajar para replecionarlos. En ausencia de formación ósea, la resorción continuaba hasta originar una osteoporosis severa, que se podía prevenir con antirresortivos y, en otros modelos, la formación ósea no cesaba, a pesar de que la resorción estaba detenida.

Este estudio demuestra que la formación ósea y/o la masa ósea no controlan el grado de resorción in vivo y que tiene que haber un correulación a nivel de diferenciación y no de función. La precisión en esta recuperación y la habilidad de los osteoblastos, a pesar de la localización, se podía explicar por una regulación hormonal y por conexiones neuronales. Una posibilidad es que la matriz ósea contenga citoquinas producidas local o sistémicamente, todavía no identificadas.



### 1.3.4. **Thomas (1999):**

La leptina no solo actúa en el hipotálamo, sino también en tejidos periféricos, precursores de células hematopoyéticas, células musculares y adipocitos. Todas estas células, así como los osteoblastos, proceden del mismo precursor de la médula ósea.

En este estudio se evaluaban los efectos de la leptina recombinante usando una línea celular estromal de médula ósea que, bajo apropiadas condiciones, eran bipotenciales y podían diferenciarse en osteoblastos o adipocitos.

Los resultados de este estudio, sugieren que la leptina mejora la diferenciación osteoblástica de los progenitores de médula ósea e inhibe la diferenciación tardía a adipocitos, apuntando la hipótesis de que la leptina puede ser un regulador fisiológico de estas dos vías de diferenciación, actuando, primariamente, en la maduración de células estromales en ambos linajes y se comporta como un factor mayor en la mediación de la relación entre la masa grasa y la densidad ósea.

Estas observaciones podrían explicar el efecto protector del aumento de peso contra la pérdida ósea postmenopáusica. Clásicamente, esta asociación se había atribuido al efecto mecánico de la carga, que aumentaba la formación ósea y al efecto de niveles elevados de estrógenos circulantes.



### 1.3.5. Ducy (2000):

Este estudio intentó demostrar la hipótesis de que la masa ósea, el peso corporal y la función gonadal estaban regulados por una vía común.

Se estudiaron los ratones deficientes en leptina y en su receptor. Ambos eran obesos, hipogonádicos y tenían masa ósea elevada, a pesar del hipogonadismo e hipercortisolismo. Hasta el momento, este ratón mutado es el único modelo animal en el que coexiste hipogonadismo y alta masa ósea. Esta circunstancia única llevó a explorar el mecanismo subyacente.

Para distinguir si la alta masa ósea de ambos modelos era por déficit de leptina o consecuencia de la obesidad, se analizaron diferentes grupos de ratones mutantes. La existencia de masa ósea elevada en el ratón ob/ob previa a la aparición de obesidad, los ratones heterocigotos ob-/+ que no eran obesos, los modelos no relacionados con leptina y los ratones carentes de adipocitos que presentaban el mismo fenotipo, demostraron que era la ausencia de leptina y no la obesidad, la que causaba este fenotipo. La infusión intracerebroventricular de leptina producía una pérdida ósea en el ratón con déficit de leptina y en el ratón salvaje.

El aumento de la formación ósea pero no del número y superficie de los osteoblastos, indicaba que la ausencia de leptina o su receptor, afectaba a la función y no a su diferenciación o proliferación. También, aumentaba la resorción ósea, por lo que la alta masa ósea se desarrollaba, a pesar de este hecho.

La leptina debe unirse a un receptor para cumplir su función. En teoría, puede actuar directamente en los osteoblastos o indirectamente, a través de un segundo factor presente en el tejido adiposo o a través de un circuito hipotalámico.



## 1.- INTRODUCCIÓN

Pequeñas dosis de leptina en el tercer ventrículo, rescataba el fenotipo de masa ósea baja de pacientes panhipopituitarios con anomalías endocrinas que favorecían la pérdida de masa ósea. Esto era un argumento contra el control clásico pituitario de la acción de la leptina en el hueso. Podría ser mediado por el sistema nervioso autónomo y también por el neuropéptido NPY, ya que su infusión intravenosa originaba un descenso en la masa ósea, al igual que la leptina en el ratón salvaje. Esto indica que la leptina usa diferentes vías para el control del peso y de la masa ósea.

Clásicamente, se pensaba que el remodelado era regulado por una interacción célula a célula y por citoquinas, a través de mecanismos paracrinos y autocrinos. Al no poderse detectar receptores y por tanto señalización de leptina en los osteoblastos, la regulación autocrina y paracrina parece improbable, descubriéndose un mecanismo central.

Esta es la primera evidencia para un mecanismo que relaciona el control de la masa ósea con la regulación del peso corporal y de la función gonadal. Este mecanismo novel describe un proceso que es capaz de vencer el efecto deletéreo del fallo gonadal y del hipercortisolismo, cambiando la forma de entender el remodelado y la osteoporosis.

La manipulación de la vía de la leptina podría constituir una nueva terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis.

### **1.3.6. Ahima (2000):**

Además de las funciones ya descritas, la leptina está implicada en la regulación de la reproducción, función tiroidea, hormona de crecimiento (GH) y eje adrenal, independientemente de su papel en el balance energético.

Aquí se revisa como la leptina en el núcleo arcuato expresa péptidos orexigénicos como NPY y péptidos anorexígenos como POMC y CART. La leptina actúa sobre el hipotálamo ventrobasal regulando el comportamiento de la alimentación, la termogénesis y los niveles de hormonas, a través de proyecciones al hipotálamo y sitios extrahipotalámicos.

Estos hallazgos han proporcionado el entendimiento de la interacción entre el tejido adiposo y los mecanismos del SNC diseñados para integrar y mantener el balance de energía y la regulación del eje neuroendocrino.

### **1.3.7. Cornish (2002):**

La leptina promueve la diferenciación osteoblástica y aumenta las proteínas de la matriz ósea como el colágeno tipo 1 y la osteocalcina (Thomas 1999).

Esto proporciona la evidencia de su efecto anabólico en los osteoblastos y es apoyado por la demostración de la señalización del receptor de leptina en osteoblastos humanos y de ratas y en condrocitos porcinos (Steppan 2000). La leptina actúa también sobre la resorción ósea, reduciendo la formación de osteoclastos, en cultivos de médula ósea de ratón.

Estos estudios difieren del estudio de Ducey, en el que los ratones con déficit del gen de leptina y su receptor tenían alta masa ósea (Ducey 2000).

Ambos ratones tenían una marcada pérdida ósea, cuando se infundía leptina en los ventrículos cerebrales durante 28 días. La diferencia entre ambos estudios era la ruta de entrega de la leptina. Ducey, estudia exclusivamente la influencia de la administración central de leptina, concluyendo que existe una regulación central de la masa ósea.



## 1.- INTRODUCCIÓN

Desde la producción de leptina en la periferia, el hueso se verá expuesto a mucha más concentración de leptina que en el SNC. Esta diferencia es más marcada en la obesidad, que se asocia con una transferencia reducida de leptina a través de la barrera hematoencefálica. Por eso, in vivo, su efecto directo sobre el hueso, anabólico y antirresortivo, será más dominante que lo que es en el modelo experimental.

Otro mecanismo relacionado es la insulina y otros factores secretados desde las células beta pancreáticas como la amilina. La masa ósea elevada está asociada con la hiperinsulinemia (Haffner 1993). La insulina actúa, directamente en los osteoblastos, in vivo e in vitro, para aumentar la replicación celular y la síntesis de matriz e indirectamente, sobre el hueso, estimulando la producción de hormonas sexuales en mujeres y hombres.

La insulina podría explicar el efecto central de la leptina sobre la masa ósea, ya que la administración central de leptina descende las concentraciones de insulina, mediado por el SNS. En el ratón sin leptina (ob/ob) las concentraciones de insulina son 10 veces mayores que en el ratón salvaje, lo que puede contribuir al aumento de la masa ósea.

En conclusión, aquí se ha demostrado que la leptina actúa directamente sobre el hueso, influenciando a osteoblastos y osteoclastos. Por consiguiente, la administración directa de leptina en el hueso resulta en una menor fragilidad, aumento de masa ósea y tasas de fracturas bajas, a diferencia de la administración en el tercer ventrículo. Aunque la leptina es una hormona sistémica, los resultados actuales implican que el efecto periférico de la leptina sobrepasa su acción central, posiblemente mediado por la regulación de la leptina de la sensibilidad insulínica.

### **1.3.8. Eleftheriou (2004):**

En este estudio analizaron el papel de la leptina como regulador de la masa ósea. Compararon la habilidad de la leptina para regular el peso y la masa ósea, para demostrar que la acción antiosteogénica y anorexigénica se veían afectadas por cantidades similares de leptina. Para ello, utilizaron un Knock en región Lac Z de locus de leptina, pero no pudieron demostrar síntesis de leptina en el SNC. Sin embargo, al aumentar los niveles de leptina se redujo la masa ósea. Contrariamente, los niveles reducidos de leptina libre sérica aumentaban la masa ósea. En consonancia con esto, la masa ósea elevada de ratones lipodistróficos podía ser corregida restaurando los niveles de leptina, lo que sugería que la leptina era necesaria y suficiente para el control de la masa ósea.

Estos resultados indican que la leptina es un determinante de la formación ósea y sugiere que su acción antiosteogénica está conservada en los vertebrados.

### **1.3.9. Eleftheriou (2005):**

La leptina tiene una función antiosteogénica mediada por el SNS, a través del receptor beta 2 adrenérgico, el único receptor que se expresa en los osteoblastos. Si ambas vías del remodelado son reguladas por mecanismos similares, esto implicaría que la resorción ósea está controlada por vías neurales.

Para testar esta hipótesis, se usaron ratones mutantes en los que las vías de señalización descendentes de la leptina estuviesen interrumpidas.

El ratón sin B2-ADR (B2-ADR<sup>-/-</sup>), tenía el peso corporal normal y no tenía las anomalías endocrinas observadas en el ratón (ob/ob) o en el ratón salvaje que recibía beta bloqueantes, lo que ilustra la importancia de la señalización del SNS en el remodelado óseo.



## 1.- INTRODUCCIÓN

Esta masa ósea elevada no se observaba en ratones con déficit del receptor beta adrenérgico 1 (B1-ADR) (B1-ADR<sup>-/-</sup>), indicando que el modelo (B2-ADR<sup>-/-</sup>) es el mejor para determinar como el SNS regula la masa ósea, a través de su señalización en las células óseas.

La infusión de leptina intracerebroventricular no redujo la masa ósea, indicando que la integridad del SNS era necesaria para la función antiosteogénica de la leptina.

Para determinar si la señalización simpática actuaba en los osteoclastos, se cultivaron macrófagos de médula ósea en presencia de RANKL, que es un factor de diferenciación osteoclástico y de M-CSF, que es un factor de proliferación osteoclástico. Los macrófagos de la médula ósea de los ratones salvajes y de (B2-ADR<sup>-/-</sup>) se diferenciaban igualmente en osteoclastos y el isoprotenerol no alteraba la generación de osteoclastos.

La señalización simpática en los osteoblastos regula la diferenciación osteoclástica usando ATF4, un miembro de la familia CREB osteoblasto específico, que es un mediador transcripcional.

La importancia biológica de la regulación simpática del remodelado óseo se estableció en un ratón ofoorectomizado de un mes de edad y se analizó histológicamente a las 4 y 12 semanas. La ofoorectomía aumentó la superficie de los osteoclastos y la eliminación de deoxipiridolina urinaria en el ratón salvaje pero no en el ratón (B2-ADR<sup>-/-</sup>), en el que no descendió la masa ósea.

Estos resultados señalan la importancia de la integridad del SNS para el desarrollo de la pérdida ósea que sigue al fallo gonadal. Esto fue totalmente inesperado. De hecho, el ratón gonadectomizado deficiente en B2-ADR (B2-ADR<sup>-/-</sup>) debiera ser una fenocopia del ratón ob/ob que era hipogonádico y tenía baja actividad simpática. En el ratón (ob/ob) había un aumento de resorción mientras que en el gonadectomizado no. La discrepancia implicaba que había expresión de genes que regulaban la resorción ósea y estaban alterados en el ratón (ob/ob) y no en el ratón (B2-ADR<sup>-/-</sup>).

Para identificar tal inhibidor, se buscaron los genes cuya expresión fuese regulada por la leptina, pero cuya inactivación no afectase el apetito o la fertilidad. Se encontró que CART estaba disminuido en el ratón (ob/ob) y era normal en (B2-ADR<sup>-/-</sup>).



Los ratones con déficit de CART (CART<sup>-/-</sup>) no tenían anomalías metabólicas, pero ambos sexos tenían un fenotipo con baja masa ósea a los 6 meses de edad. Se infundió leptina y se observó que descendía la masa ósea más eficientemente en ratones sin CART, que en ratones salvajes, demostrando que la leptina, a través del simpático regulaba la masa ósea y no estaba empeorada en ausencia de CART. Esto indica que CART es un inhibidor de la resorción y ejerce su función modulando la señalización de RANKL.

La leptina controla la resorción ósea, en parte, a través de dos vías antagonistas. Por un lado, la vía simpática que promueve la señalización de osteoclastos y por otro lado CART lo inhibe (figura 4).

La regulación simpática ósea ocurre en ausencia de CART, lo que sugiere que CART utiliza otras vías para regular la resorción. La hipótesis soporta dos líneas de evidencia, primero, CART y la señalización simpática tienen efectos opuestos en la resorción; segundo, CART no tiene efecto detectable en la formación ósea.

Desde una perspectiva médica, el aumento en la formación ósea y el descenso en la resorción que caracteriza al ratón sin receptores B2 adrenérgicos, supone que un bloqueo farmacológico específico de la señalización tendría una gran importancia en el manejo de la pérdida ósea inducida por fallo gonadal.

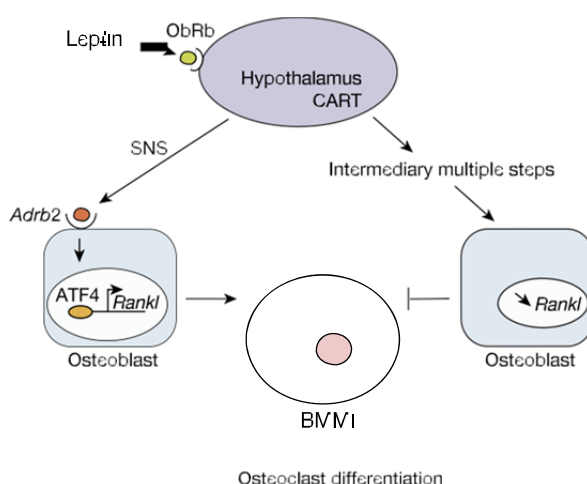


Figura 4. Modelo de control neuronal de la resorción ósea. Elefteriou 2005.



### 1.3.10. **Takeda (2002):**

La lesión química, molecular y la generación de déficit de neuropéptidos ha identificado neuronas orexigénicas y anorexigénica que son diana de la acción anorexigénica de la leptina, mientras que las bases celulares y moleculares de la acción antiosteogénica continúan siendo desconocidas y no sabemos si los mismos neuropéptidos regulan ambas cosas, aunque parece que son distintos, algo importante para su manipulación terapéutica.

Los neuropéptidos que afectan a las funciones anorexígenas de la leptina no afectan a la formación ósea. El núcleo ventromedial y el arcoato tienen alta densidad del receptor de Ob y juegan un papel importante en la función anorexigénica. Su papel se estableció lesionando estas neuronas e infundiendo intracerebralmente leptina. Las neuronas sensibles a tioglucosa de oro, localizadas en el VMH, son diana de la leptina y al producir esta lesión aumenta la masa ósea, estableciendo una relación entre el hipotálamo y la formación ósea. Las neuronas sensibles a glutamato sódico, que están localizadas en el núcleo arcoato, son prescindibles para esta acción antiosteogénica.

Por otro lado, se vuelve a incidir en que el déficit de leptina produce un descenso en el tono simpático y que la ablación genética o farmacológica del sistema nervioso simpático lleva a un estado de masa ósea alta, a través de una resistencia a la leptina.

Los agonistas beta adrenérgicos disminuyen la masa ósea en ratones salvajes y con déficit de leptina, mientras que los antagonistas beta adrenérgicos aumentan la masa ósea en ratones salvajes y ooforectomizados, sin que se afecte el peso corporal.

En estos experimentos se ve que los efectos del SNS en la masa ósea son independientes de los cambios en el peso o en la masa grasa, una disociación que tiene implicaciones terapéuticas. El propranolol no causa hiperinsulinemia u otra modificación hormonal, por eso, el efecto anabólico de los beta bloqueantes en la formación de hueso, puede tener una acción beneficiosa en las fracturas.



### 1.3.11. Fu (2005):

La mayoría de los procesos biológicos en mamíferos están sujetos a ritmos circadianos conducidos por relojes endógenos. Este reloj comprende un centro localizado en el núcleo supraquiasmático y núcleos subordinados en tejidos periféricos. Tanto los relojes centrales como periféricos, están controlados por un feedback positivo y negativo de genes circadianos.

El feed back positivo está compuesto por Bmal 1 y Clock que estimula la expresión de genes circadianos como Per 1 y 2, Cry 1 y 2 y Rev Erb. El feed negativo está compuesto por las proteínas Per, Cry y caseína Kinasa que suprimen la transcripción de Per, Cry y Rev Erb, directamente, inhibiendo la actividad de Bmal 1/Clock.

Para ver si los genes clock regulaban la masa ósea, se analizaron ratones con déficit de Per 1 y 2 y Cry 1 y 2 (Per1<sup>-/-</sup>; Per2<sup>-/-</sup>; Cry1<sup>-/-</sup>; Cry2<sup>-/-</sup>), que tenían todos los parámetros de masa corporal, ingesta y fertilidad normal pero tenían alta masa ósea por aumento de la formación ósea, sugiriendo que la disfunción del reloj molecular lleva a esto.

La semejanza entre los fenotipos óseos de (Per1<sup>-/-</sup>), (Per2<sup>-/-</sup>), (ob/ob) y (B2-ADR<sup>-/-</sup>) con un aumento de los parámetros de formación, de los osteoblastos y de la masa ósea, sugiere que pueden regular o mediar la inhibición ósea, a través de la vía simpático-leptina, mediante la inhibición de las G1 ciclinas y la proliferación de osteoblastos. El hecho de que los ratones con déficit de Per tuvieran niveles de leptina libre normales y un aumento ligero del tono simpático, excluían que la alta masa ósea fuera debida a un mero descenso tanto en la leptina como en el tono simpático, achacándolo al reloj molecular. De hecho, mientras los parámetros de formación y masa ósea descenden en los ratones salvajes tras una infusión de leptina, este tratamiento aumentó la formación ósea en ratones con deficiencia en Per.

El ratón Per deficiente, produce un aumento de G1 ciclina que acorta el ciclo celular y aumenta la proliferación celular. La expresión de ciclina D1 en 24 horas era arrítmica y estaba significativamente elevada en ratones sin Per 1 y 2.



## 1.- INTRODUCCIÓN

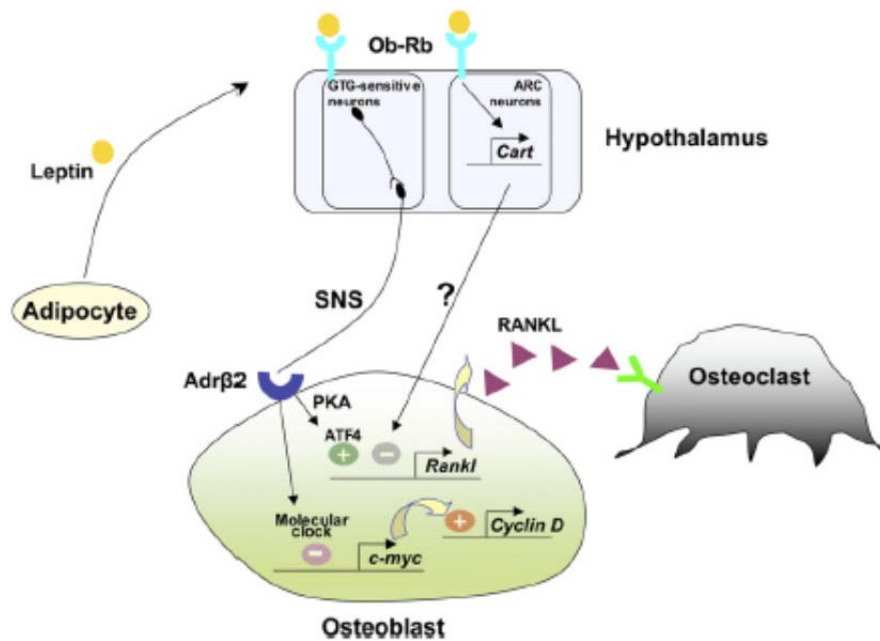
El reloj molecular controla la expresión de ciclina D1, a través de un mecanismo indirecto, por inhibición de la expresión de c-myc, un regulador crítico de la ciclina y un gen que se expresa altamente en los osteoblastos. La expresión de c-myc estaba aumentada en los huesos de los ratones Per deficiente.

La regulación simpática de los genes clock y G1 en los osteoblastos, la similitud en el ciclo celular de los modelos B2-ADR y Per deficientes y el fallo en la inhibición ósea con la infusión de leptina intracerebroventricular, indica que los genes clock actúan descendiendo la señalización simpática para inhibir la formación ósea.

Hay una diferencia y es que la infusión de leptina aumenta el número de osteoblastos en los ratones sin Per, pero no en los ratones (B2-ADR-/-) sugiriendo que el simpático, teniendo la misma fenocopia, ejerce dos acciones reguladoras en la proliferación de osteoblastos, una negativa, a través de los genes clock y otra positiva por genes no identificados.

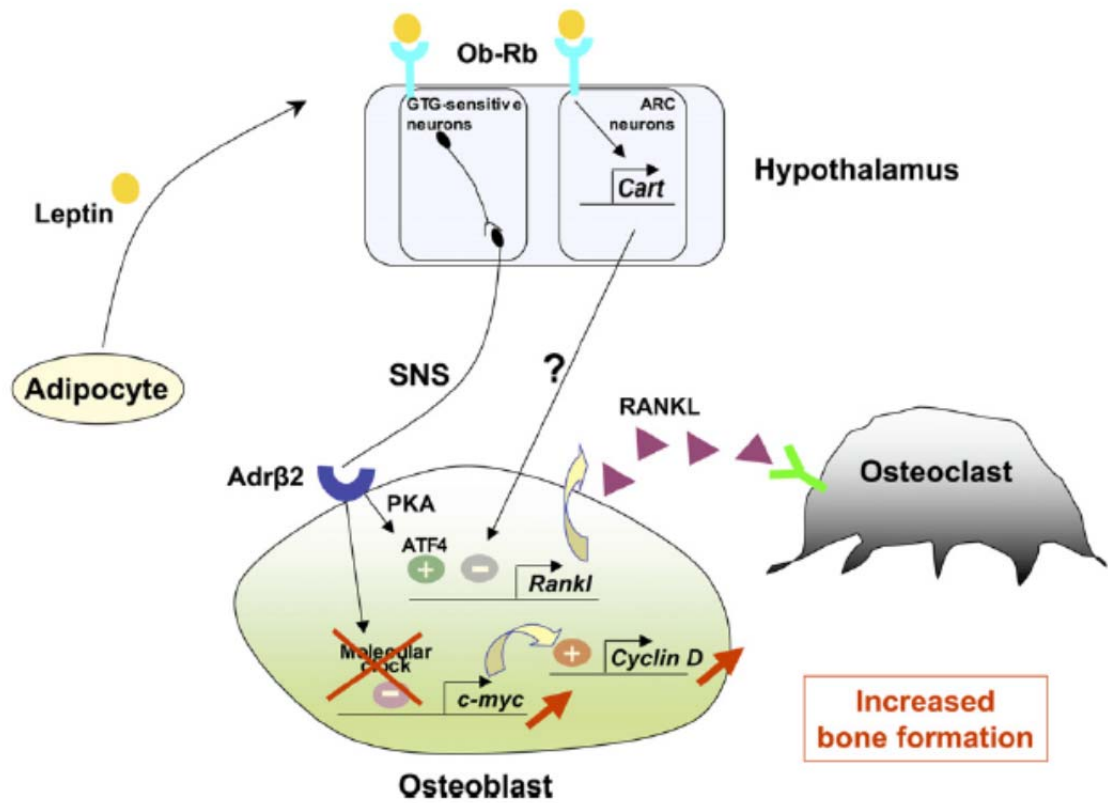
Los genes clock en diferentes estudios, inducen la expresión de AP-1, que está sobreexpresado en los ratones Per deficientes y su expresión es inducida por la señalización simpática. Esto conlleva a una expresión de c-myc y ciclina D1 que explica el aumento de número de osteoblastos en los ratones sin Per, tras la infusión de leptina intracerebroventricular.

La regulación de la formación ósea de leptina, a través de dos mecanismos antagónicos dependientes del SNS, sugieren que el reloj juega un papel importante (figura 5, 6, 7 y 8). Primero, el aumento del tono simpático por la leptina intracerebroventricular, descende el número de osteoblastos en ratones salvajes, una función adscrita a los genes clock. Segundo, la expresión de múltiples genes AP está aumentada en ausencia de genes Per, indicando que los genes clock controlan directa o indirectamente la expresión de AP-1.



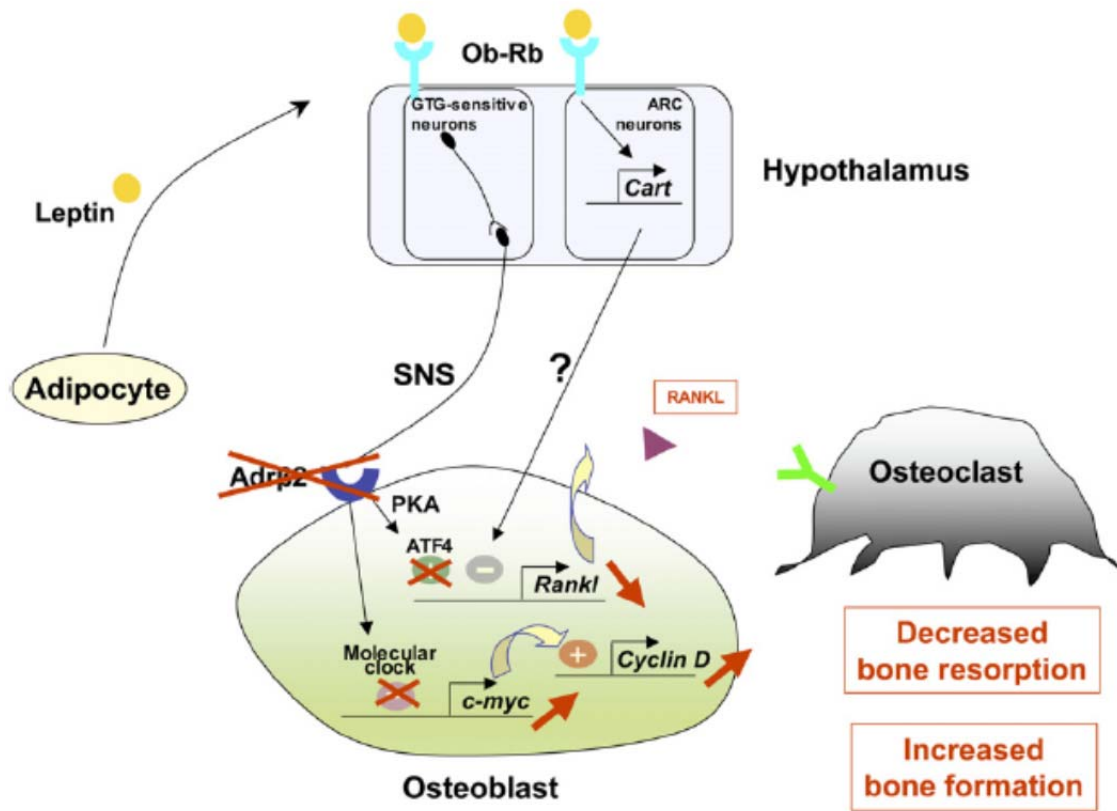
Modelo de regulación ósea leptina-dependiente. La leptina se une a receptores hipotálamicos induciendo dos cascadas en el control de la masa ósea. En el núcleo arcuato, aumenta la expresión de CART que regula, a través de un mecanismo desconocido, la expresión de RANKL por los osteoblastos así como la resorción ósea. La leptina se une a los receptores en las neuronas sensibles a tioglutamato de oro (GTG) del núcleo VMH, induciendo un aumento en la actividad simpática, que señala los osteoblastos mediante los receptores B2 adrenérgicos presentes en la superficie. Dos cascadas moleculares diferentes descienden de su receptor cuando son activadas. Una inhibe la proliferación de osteoblastos por la vía del reloj molecular y la regulación de c-myc y ciclina D. La otra mediada por la proteína cinasa A (PKA) y la fosforilación de ATF4 que promueve la expresión de RANKL y por tanto la resorción ósea.

**Figura 5. Regulación de la masa ósea leptina-dependiente. Karsenty 2006.**



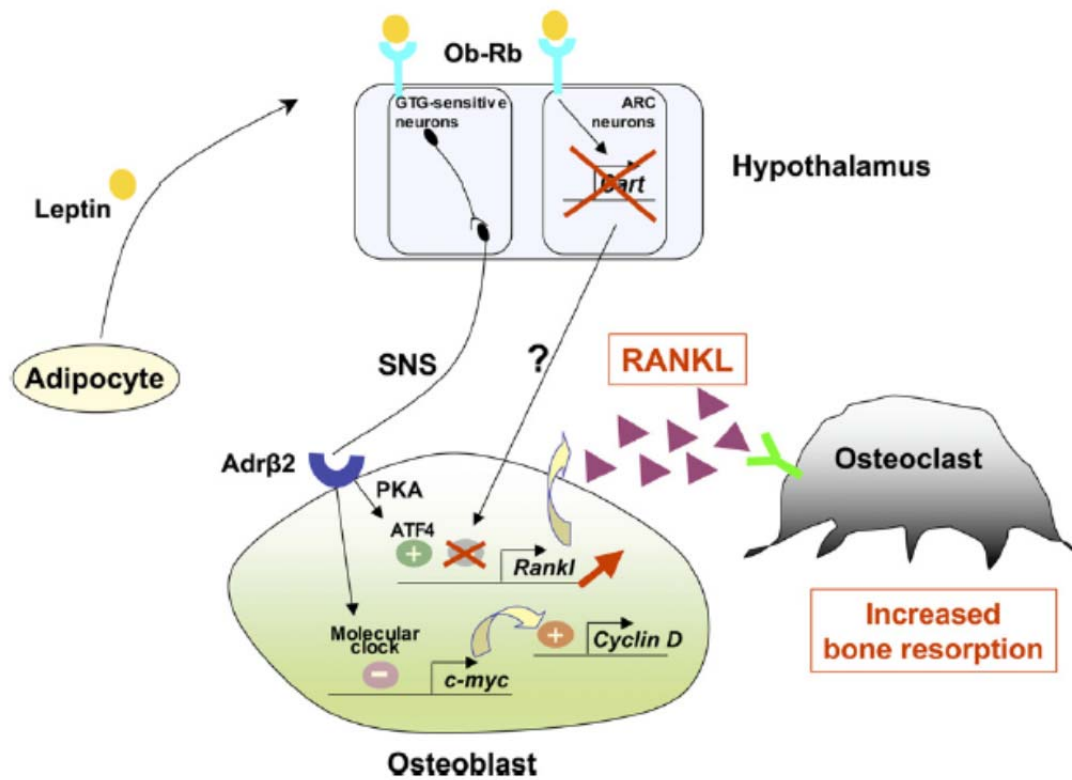
Representación de las modificaciones causadas por la inactivación de Per 1 y 2 o Cry 1 y 2 en la regulación ósea leptina-dependiente. La inactivación del reloj molecular en el brazo del SNS regula la proliferación de osteoblastos vía c-myc y la ciclina D se sobreactiva, produciendo un aumento de formación ósea y un fenotipo de densidad mineral elevada.

**Figura 6. Modificaciones causadas de la inactivación de Per y Cry 1 y 2 en la regulación ósea leptina-dependiente. Karsenty 2006.**



Representación de las modificaciones causadas por la inactivación de ADRB2 en la regulación de la masa ósea dependiente de leptina. La inactivación de la señalización B2 adrenérgica lleva a un aumento de la masa ósea. Aumenta la formación por inhibición de la regulación negativa ejercida por el reloj molecular en la proliferación de los osteoblastos. Además, desciende la resorción ósea por la limitación de la expresión de RANKL mediado por ATF4.

**Figura 7. Modificaciones causadas por la inactivación de B2-ADR en la regulación de la masa ósea leptina-dependiente. Karsenty 2006.**



Representación esquemática de las modificaciones causadas por la inactivación de CART en la regulación ósea dependiente de la leptina. La ausencia de CART desciende la masa ósea por un aumento aislado en la actividad de los osteoclastos, por la sobreexpresión de RANKL en los osteoblastos.

**Figura 8. Modificaciones causadas por la inactivación de CART en la regulación ósea leptina-dependiente. Karsenty 2006.**





<b>Zhang 1994</b>	Identificación del gen ob responsable de la obesidad y su homólogo humano.
<b>Tartaglia 1995</b>	Identificación y clonación del receptor de Leptina Ob-R.
<b>Corral 1998</b>	Existe un mecanismo hormonal y neural que regula el remodelado óseo.
<b>Thomas 1999</b>	La leptina mejora la diferenciación osteoblástica de los progenitores de la médula ósea e inhibe la diferenciación tardía a adipocitos. La leptina puede ser un regulador fisiológico de estas dos vías de diferenciación, actuando primariamente en la maduración de células estromales en ambos linajes.
<b>Ducy 2000</b>	La leptina es el regulador mayor de formación ósea inhibiendo la formación ósea, a través de una vía hipotalámica y proporciona evidencia in vivo de una regulación central de la masa ósea. Esto indica que, al menos, parte de la osteoporosis es un desorden central.
<b>Ahima 2000</b>	La leptina afecta el balance energético y el eje neuroendocrino, a través de conexiones hipotalámicas. Se demuestra una vía central.
<b>Cornish 2002</b>	Es el primer estudio en establecer el efecto sistémico de la administración de leptina en la histomorfometría y la fuerza en animales salvajes y si tiene efecto directo en el hueso. La leptina directamente regula la función ósea celular in vitro y reduce la fragilidad ósea in vivo. El efecto periférico de la leptina sobrepasa su acción central mediado por la insulina.
<b>Eleftheriou 2004</b>	La leptina transgénica puede corregir la alta masa ósea de los ratones libres de grasa, indicando que es la responsable del fenotipo óseo.



## 1.- INTRODUCCIÓN

<b>Elefteriou 2005</b>	<p>La leptina controla, a través de un mecanismo neural, los dos aspectos del remodelado óseo y demuestra que la integridad de la señalización simpática es necesaria para el incremento de la resorción ósea causada por el fallo gonadal. El SNS favorece la resorción ósea por RANKL. Esta función simpática requiere la fosforilación de ATF4.</p> <p>La resorción ósea no aumenta en ratones gonadectomizados sin receptor B2-ADR, por el CART, cuya expresión, es controlada por la leptina que está abolida en el modelo (ob/ob) e inhibe la resorción modulando el RANKL.</p>
<b>Takeda 2002</b>	<p>Las redes antiosteogénicas y anorexigénicas hipotalámicas dependientes de la leptina, son diferentes y los mediadores periféricos de su acción antiosteogénica parecen ser neuronales.</p>
<b>Fu 2005</b>	<p>Los ratones sin los componentes del reloj molecular (Per y Cry) o con ausencia de los genes Per en los osteoblastos, tienen alta masa ósea lo que sugiere que el remodelado óseo puede estar sujeto a la regulación circadiana.</p> <p>La expresión de los genes clock en los osteoblastos es regulada por el SNS y la leptina. Los genes clock median la función antiproliferativa de la señalización simpática, mediante la inhibición de la expresión de G1 ciclina. La leptina también aumenta la expresión de AP-1 que promueve la expresión de ciclina D1, la proliferación de osteoblastos y la formación ósea. La leptina determina el grado de formación ósea modulando la señalización simpática y la proliferación de osteoblastos, a través de dos vías antagonicas, una de las cuales envuelve el reloj molecular.</p>
<b>Lee 2007</b>	<p>La osteocalcina, que es una hormona ósea, regula el metabolismo energético y homeostasis de la glucosa.</p>

Tabla 2. Resumen de estudios experimentales en animales.



## 1.4. OSTEOCALCINA

El hueso y el metabolismo energético parecen tener una regulación cruzada por un componente central, la grasa, que es un tejido en el que pivota la homeostasis energética, a través de la leptina que controla ambos aspectos del remodelado óseo.

Para validar esta hipótesis se necesita un mediador que, originado en el hueso, pueda regular el metabolismo energético. Este mediador es la osteocalcina.

### **1.4.1. Los osteoblastos secretan osteocalcina, una hormona que regula el metabolismo de la glucosa**

Para testar esta hipótesis, se buscaron genes expresados en los osteoblastos que codificaran moléculas derivadas del hueso y que regulasen algún aspecto del metabolismo energético.

Lee y colegas, hicieron diferentes experimentos in vitro. Primero, se hizo un cocultivo de osteoblastos con islotes pancreáticos y adipocitos, usando un filtro que separaba los osteoblastos del otro tipo de células, para prevenir el contacto de célula con célula. A pesar de esta separación, se inducía la expresión de células. Segundo, en lugar de hacer un cocultivo, se cultivaron islotes o adipocitos, en presencia de un medio condicionado de osteoblastos y se observaba, de nuevo, expresión de células. Gracias a esto, confirmaron que los osteoblastos secretaban alguna sustancia al medio que afectaba a las células pancreáticas y a los adipocitos y que parecía regular el metabolismo de la glucosa, comportándose como un órgano endocrino (Lee 2007).

El trabajo del grupo de Karsenty ha dominado este campo desde que postuló, en el año 2006, que existía una regulación endocrina del metabolismo energético, a través del esqueleto. Fue el primero en sugerir que el hueso podía influenciar el metabolismo energético.



## 1.- INTRODUCCIÓN

La estrategia para demostrar esta teoría consistía en identificar genes específicos de los osteoblastos, para que se pudieran generar ratones con deleciones y poder estudiar los fenotipos metabólicos. Para testar in vivo esta hipótesis, se requeriría numerosos ratones mutantes con déficit de genes específicos osteoblásticos. Esta estrategia era fácil porque si excluimos factores de transcripción, había pocas moléculas osteoblásticas específicas y pocos genes en los osteoblastos que no estuviesen en los fibroblastos, lo que hacía más fácil examinar si las deleciones genéticas en ratones mutantes originaban alteraciones del metabolismo energético (Ducy 2000).

Los osteoblastos y los fibroblastos son tan similares, que puede verse al osteoblasto como un fibroblasto sofisticado, que expresa pocos genes que no son expresados por los fibroblastos (Lee 2008).

El cocultivo de fibroblastos con islotes pancreáticos de ratón no afectaba a la expresión del gen de insulina o a marcadores de ciclo celular, al igual que el cocultivo de fibroblastos y adipocitos no afectaba a la adiponectina. Contrariamente, el cocultivo de osteoblastos de ratones salvajes con islotes pancreáticos, aumentaba hasta el 500% la expresión del gen de insulina y de los marcadores de progresión del ciclo celular en los islotes, en comparación con los islotes pancreáticos que no se cultivaban con osteoblastos.

La observación de que el ratón deficiente en una proteína específica del linaje osteoblástico, la osteocalcina, (OC<sup>-/-</sup>), exhibía una cantidad anormal de grasa visceral, llevó a la hipótesis de que la hormona secretada por los osteoblastos que afectaba al metabolismo de la glucosa, era la osteocalcina.

La osteocalcina es una de las pocas proteínas específicas osteoblásticas que tiene numerosos rasgos de hormonas (Lee 2007). Es una molécula de bajo peso molecular (5,700 Da), producida por los osteoblastos. Está presente en todos los vertebrados y se considera un marcador de diferenciación para osteoblastos maduros. Es secretada a la circulación y desde su identificación, hace 30 años, se ha considerado el mayor constituyente de la matriz extracelular, donde se une a la hidroxapatita, a través a tres residuos gama carboxilados, denominados residuos Gla. Esta carboxilación ofrece una oportunidad de regulación (Hauschka 1989).

La síntesis de osteocalcina puede ser inducida por el metabolito activo de la vitamina D, la 1,25-dihidroxi vitamina D3 (calcitriol) (Wolf 2008).



Sorprendentemente, aunque es producida por los osteoblastos durante el curso del remodelado óseo y es la proteína no colagénica más abundante (15% en el hueso) se ha visto, posteriormente, que no está envuelta en la formación ósea (Ducy 1996; Murshed 2004).

La candidata idónea para regular el metabolismo de la glucosa debe seguir tres criterios: producción específica por los osteoblastos, que sea secretada a la circulación y que sea susceptible de una regulación (Confavreux 2010).

Estos conceptos los cumple la osteocalcina. Primero, está codificada por un gen celular específico (Ducy 1997; Yang 2004). Segundo, es generada como una pre-molécula y después de eventos intracelulares solo la molécula madura es secretada, se localiza en sangre y tiene un ritmo circadiano (Gundberg 1985; Hauschka 1989).

A pesar de que la OC no tiene un receptor conocido, rasgo que afecta a muchas hormonas, parece ser una buena candidata como hormona ósea que regula el metabolismo energético. Esto último fue descrito por Rosato, en observaciones clínicas precoces que revelaron niveles de osteocalcina bajos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en comparación con personas sanas cuyos niveles aumentaban con la restauración del control glucémico (Rosato 1998).

Se generó un ratón sin OC (OC<sup>-/-</sup>) obteniéndose ratones con niveles altos de glucosa, niveles bajos de insulina y una disminución en la secreción de insulina estimulada por la glucosa, en comparación con el ratón salvaje.

En el páncreas de estos ratones, el tamaño de los islotes, la masa de células beta y el contenido de insulina estaba descendido, además, estaba aumentada la masa grasa, el número de adipocitos y los niveles de triglicéridos (TG).

La expresión de adiponectina y sus niveles séricos estaban reducidos, así como la expresión de los objetivos moleculares de la acción de la adiponectina, sugiriendo un papel importante de la osteocalcina en la secreción y la sensibilidad a la insulina (Lee 2007; Wah 2011).



## 1.- INTRODUCCIÓN

Contrariamente, la infusión subcutánea de osteocalcina recombinante en el ratón salvaje, producía un aumento de insulina, mejoraba la tolerancia de la glucosa y la sensibilidad de la insulina (Ferron 2008).

El análisis de la expresión de genes en los islotes o en los cultivos de líneas de células beta, demostró que la osteocalcina directamente mejoraba la expresión de los genes de la insulina, así como aquellos que codificaban ciclinas dependiente de Kinasa 4, ciclina D1 y D2 (Lee 2007; Ferron 2008). Estos hallazgos explicaban el efecto positivo de la osteocalcina sobre la proliferación de células beta y el aumento de insulina (Ducy 2011).

En los análisis *in vitro* y *ex vivo*, la OC señalizaba directamente los adipocitos donde se promovía la expresión de genes que codifican adiponectina (Lee 2007; Hinoi 2008; Ducy 2011).

Posteriormente, se obtuvo un ratón que presentaba una ausencia de genes que se expresan preferentemente en los osteoblastos. El primer gen fue el *Esp*, que codifica el receptor de proteína tirosina fosfatasa presente en células madres, células de Sertoli y osteoblastos y que no se expresa en células beta del páncreas o en el tejido adiposo (Rappaport 2009).

Para estudiar esto se realizaron dos modelos: un Knockout (Dacquin 2004) y una delección específica (Dacquin 2002). Un ratón knockout o ratón KO es un ratón modificado por ingeniería genética para que uno o más de sus genes estén inactivados mediante una técnica llamada gene knockout. Su propósito es comprender el papel de un gen que ha sido secuenciado pero del que se desconoce su función o se conoce de forma incompleta, inactivando el gen y estudiando las diferencias que presenta el ratón afectado. Los investigadores pueden inferir la probable función de ese gen (Zan 2003).

Los ratones con *Esp* fueron cruzados con el alfa 1 colágeno para generar un ratón *Esp* deficiente específico en los osteoblastos (Dacquin 2004). La expresión de *Esp* se redujo en un 90% de los osteoblastos y no se vio afectada en los testículos (Lee 2007).

Los ratones sin el gen *Esp* (*Esp*  $-/-$ ) tenían una alta mortalidad perinatal que no se explicaba por una alteración en la génesis del esqueleto. Los homocigotos morían con mayor frecuencia que sus madres heterocigotas. La mortalidad se debía a que tenían severas hipoglucemias que se explicaban por una marcada hiperinsulinemia.



Los ratones Esp deficientes tenían una hiperinsulinemia severa que inhibía la secreción de glucagón y no tenían anomalías esqueléticas (Dacquin 2004; Wah 2011). Histológicamente, las células pancreáticas eran más grandes y más numerosas que en los ratones salvajes. La técnica Ki67 mostró que las células beta proliferaron un 60-300% en ratones de 5 días de edad hasta un mes.

El aumento de los niveles de insulina, en comparación con el ratón salvaje, y de la mayor sensibilidad insulínica periférica en respuesta a la liberación de glucosa, era debido a la captación de glucosa en el músculo, grasa marrón, grasa blanca e hígado y también se debía a un aumento de la adiponectina, la única adipoquina afectada, que aumenta la sensibilidad a la insulina y que estaba el doble de elevada en ratones sin Esp, así como al aumento en la expresión de otros genes diana de adiponectina que estaban aumentados tres veces como Acyl-CoA oxidasa, el receptor activador de la proliferación de peroxisoma alfa (PPAR alfa) y la proteína desacoplante 2 (UCP 2) (Lee 2008). La expresión sérica de resistina, una adipoquina que media la insulino resistencia no se veía virtualmente afectada por la delección de Esp, al igual que la leptina que es una hormona insulino sensibilizante (figura 9).

Contrariamente, la expresión de acil-CoA, receptor activador de la proliferación de peroxisomas gamma (PPAR $\gamma$ ) y los genes que codifican enzimas insulino sensibilizantes, estaban disminuidos en el ratón sin osteocalcina, así como la adiponectina e insulina en sangre, sugiriendo que la osteocalcina regula la expresión de genes en islotes y adipocitos y por tanto, los osteoblastos regulan la homeostasis de la glucosa (Kim YS 2010).

Los análisis del músculo gastrocnemio del ratón (Esp $^{-/-}$ ) revelaba un aumento de hasta tres veces del área mitocondrial y de las proteínas asociadas con la biogénesis: acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), PPAR $\gamma$ , acil-coA, UCP2 y el co-activador 1 del receptor gamma activado del proliferador de peroxisoma (PGC-1 alfa), sugiriendo que el contenido mitocondrial estaba aumentado en la ausencia de Esp. Esto apunta a que el contenido mitocondrial y su función son mejorados por la OC no carboxilada. La reducción del contenido mitocondrial hace que disminuya la función mitocondrial y empeore el metabolismo energético y la insulino resistencia (Kim YS 2010).



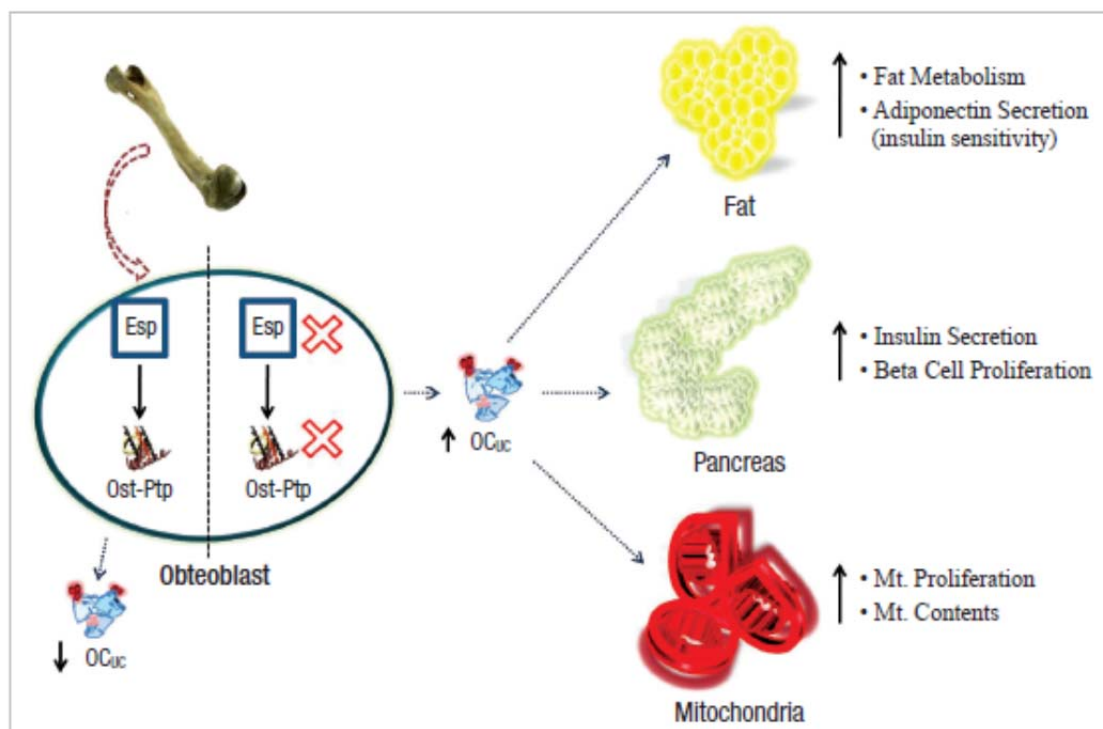
## 1.- INTRODUCCIÓN

El ratón sin Esp tenía otro fenotipo sorprendente. La insulina es una hormona lipogénica, por lo que se esperaría que estos ratones fueran más gordos que los ratones salvajes, sin embargo, eran más delgados por un aumento en el gasto energético, que se evidenció por una elevación en la expresión de PGC-1 alfa en el tejido adiposo blanco (Wu 1999) y un aumento de la proteína desacoplante 1 en el tejido adiposo pardo y blanco, mientras que el apetito no se veía afectado (Lowell 1993; Enerbäck 1997; Kopecky 1995).

El descenso en la masa grasa se restringió a la grasa visceral y los niveles de triglicéridos eran menores. Para estudiar esto último se vieron marcadores moleculares como: C/EPB alfa (del inglés, CCAAT/Enhancer Binding Proteins), la proteína de unión de respuesta al regulador de los esteroides 1c (SREBP-1C), la ácido graso sintetasa (FAS) y la lipoprotein lipasa (LPL), que estaban similarmente expresados en los ratones salvajes y en los ratones sin Esp, sugiriendo que la adipogénesis, lipogénesis y la captación de grasa no se afectaban por esta mutación.

Contrariamente, la expresión de perilipin y triglicérido lipasa (TGL), dos genes lipolíticos, estaban inhibidos por la insulina y marcadamente disminuidos en los adipocitos del ratón Esp deficiente, indicando que la lipólisis está inhibida en estos ratones (Lee 2007).





El aumento de la concentración de OC no carboxilada en el ratón sin Esp, ejerce efectos fisiológicos en la grasa, páncreas y mitocondria e induce mejoras metabólicas. Ost-Ptp; proteína fosfatasa tirosina osteotesticular, OCuc; concentración sérica de osteocalcina no carboxilada, Mt; mitocondrial.

**Figura 9. Fisiología integradora: vía metabólica novel de la osteocalcina. Kim YS 2010.**

El aumento de la secreción y de la sensibilidad a la insulina parecía proteger de la obesidad y de la diabetes. Para confirmar que la delección de Esp protegía frente al desarrollo de síntomas diabéticos, se desarrollaron tres experimentos (Wolf 2008):

1) A los ratones salvajes y (Esp<sup>-/-</sup>) se les inyectó tioglucosa de oro en el hipotálamo ventromedial. Esto causaba lesiones en el hipotálamo que llevaba al desarrollo de hiperfagia en ambos modelos. Después de tres meses, los ratones salvajes eran obesos, intolerantes a la glucosa e insulino resistentes con altos niveles de triglicéridos. Los ratones (Esp<sup>-/-</sup>) eran delgados, tolerantes a la glucosa, insulino sensibles y con niveles de triglicéridos normales (Wolf 2008).

2) Los ratones salvajes y (Esp<sup>-/-</sup>) fueron alimentados con dieta grasa durante 6 semanas. El ratón (Esp<sup>-/-</sup>) ganó menos peso en comparación y no desarrolló intolerancia a la glucosa o insulino resistencia (Wolf 2008).



## 1.- INTRODUCCIÓN

3) A los ratones salvajes y (Esp<sup>-/-</sup>) se les inyectó estreptozotocina, que causa destrucción de la mayoría de las células beta pancreáticas, por lo que ambos grupos tenían niveles de insulina bajos y descenso de la insulina pancreática. La mitad de los ratones salvajes murieron tras 8 días y los supervivientes tenían altos niveles de glucosa. Los niveles en el modelo (Esp<sup>-/-</sup>) eran normales y no excretaban glucosa en orina, mientras que los salvajes sí (Wolf 2008).

Después de realizar experimentos para valorar la pérdida de función de Esp, los autores desarrollaron experimentos de ganancia de función, donde los ratones sobreexpresaban Esp cDNA específicamente en los osteoblastos (Lee 2007). En estos ratones, descendía la proliferación de las células beta pancreáticas y la masa celular, había un descenso en la secreción de insulina y en los niveles de adiponectina, en comparación con el ratón salvaje, llevando a una hiperglucemia, intolerancia a la glucosa e insulino resistencia (Wolf 2008). Por tanto, los ratones que presentaban una sobreexpresión del gen Esp tenían un fenotipo de diabetes mellitus tipo 2, con una dieta normal.

El hecho de que el ratón (OC<sup>-/-</sup>) tenga un fenotipo contrario al ratón (Esp<sup>-/-</sup>), sugiere que los dos genes están la misma vía (tabla 3). Aunque OST-PTP y OC no interaccionan físicamente y la expresión de osteocalcina y los niveles séricos eran normales en el ratón (Esp<sup>-/-</sup>), descartando la posibilidad de que OST-PTP regulara la expresión de OC, Lee encontró que el 90% de la OC estaba unida a hidroxapatita, mientras que en el ratón (Esp<sup>-/-</sup>) solo el 74%. Este hecho hizo que hipotetizara que la proteína tirosina fosfatasa, regulada por el gen Esp, está de algún modo envuelta en la gamma decarboxilación de la OC y la liberación de la OC a la circulación sistémica, hipótesis que fue verificada de distinta manera (Wah 2011).

Ferron confirma que OST-PTP no actúa directamente en la OC, pero está envuelta en la liberación de OC no carboxilada, de una manera osteoclasto-dependiente desde el hueso mineral. Específicamente, demuestra que OST-PTP promueve la expresión de OPG, por la supresión de señalización de insulina en osteoblastos (Ferron 2010). Sin embargo, la OC, en sí misma, no es fosforilada, lo que implica que hay una proteína intermediaria desconocida que se une a la actividad de la fosfatasa OST-PTP para cambiar los niveles de carboxilación de la OC.



La delección de un alelo de OC del ratón (Esp<sup>-/-</sup>) fue suficiente para corregir todas las anormalidades metabólicas y reducir la cantidad total de OC y de OC no carboxilada, de ese modo simulaba la actividad de OST-PTP que estaba ausente en este modelo de ratón (Esp<sup>-/-</sup>, OC<sup>+/-</sup>) (Motyl 2010). Esto implicaba que (Esp<sup>-/-</sup>) funcionaba como un modelo de ganancia de actividad de la OC (Lee 2007; Wah 2011).

Segundo, usando métodos indirectos se observó que no había anticuerpos específicos contra la OC. Había más OC no carboxilada en el suero del ratón sin Esp que en el ratón salvaje y la forma no carboxilada parecía inducir la expresión de genes en los islotes pancreáticos y en los adipocitos (Lee 2007) (figura 10).

La delección genética de Esp no alteraba la expresión del nivel sérico o total de la OC, pero reducía la cantidad de hidroxapatita unida a la OC a aproximadamente un 15%, demostrando que el efecto de OST-PTP debía de ser postraslacional (Lee 2007).

Los experimentos control mostraron que cuando se incubaron osteoblastos de ratones salvajes cocultivados con adipocitos, aumentaba en los adipocitos la expresión de adiponectina pero no de leptina y el cocultivo de islotes aumentaba la secreción de insulina, en comparación con cultivos sin osteoblastos y dicha expresión estaba incrementada dos veces si los adipocitos eran cocultivados con los osteoblastos del ratón (Esp<sup>-/-</sup>) (figura 11) (Lee 2008; Wolf 2008). Por tanto, observaba el mismo efecto en los islotes pancreáticos y adipocitos tras la incubación con un medio sobrenadante procedente del ratón salvaje y de los osteoblastos del ratón sin el gen Esp (Esp<sup>-/-</sup>).



## 1.- INTRODUCCIÓN

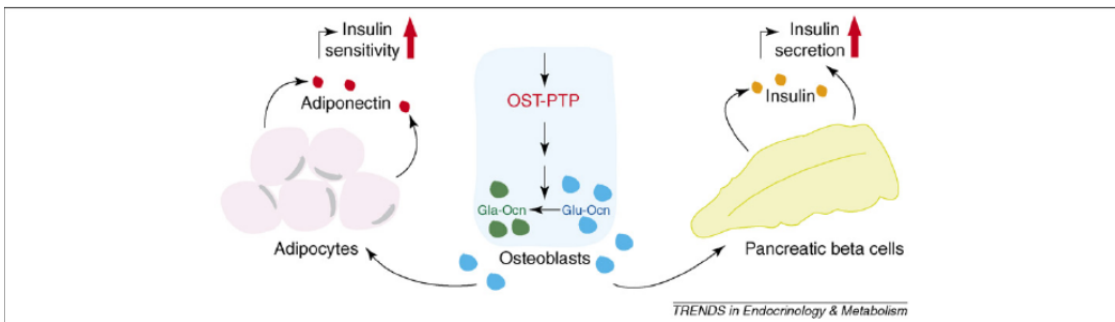
Contrariamente, la expresión forzada de la OC en células no osteoblásticas confería a estas células la habilidad de regular la expresión de genes de insulina y de adiponectina, en islotes y adipocitos. Simplemente, añadiendo OC a los islotes y adipocitos tenía el mismo efecto. Este experimento no solo identifica a la OC como hormona que regula esto, sino que sugiere que es la única molécula de los osteoblastos con esta función, es decir, es la única hormona derivada del hueso que regula el metabolismo de la glucosa.

Para determinar si la insulina y adiponectina contribuyen al fenotipo metabólico del ratón sin OC, se preguntaron si la OC regulaba la expresión de adiponectina, independientemente de su acción en la secreción de insulina. En este caso, el descenso de la adiponectina en los ratones sin OC, parecía explicar su menor sensibilidad a la insulina.

Para establecer estas cuestiones se generó un ratón heterocigoto (OC-/+; Adipo+/-). Se vio que los niveles de adiponectina descendían dramáticamente mientras que los niveles de glucosa e insulina permanecían dentro del rango normal y la sensibilidad a la insulina descendía. Los niveles de adiponectina estaban significativamente descendidos en este modelo heterocigoto, en comparación con el salvaje o heterocigoto simple.

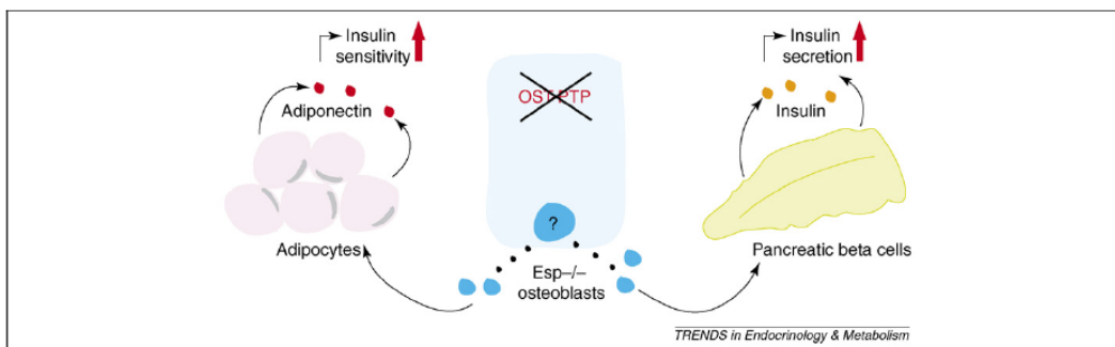
Estos experimentos son consistentes con la hipótesis de que la osteocalcina regula la sensibilidad a la insulina, independientemente de su efecto en la secreción de insulina y que la regulación en la sensibilidad insulínica es, en parte, a través de la secreción de adiponectina.

La OC es la molécula que aumenta la insulina a través de la expresión de adiponectina (figura 12).



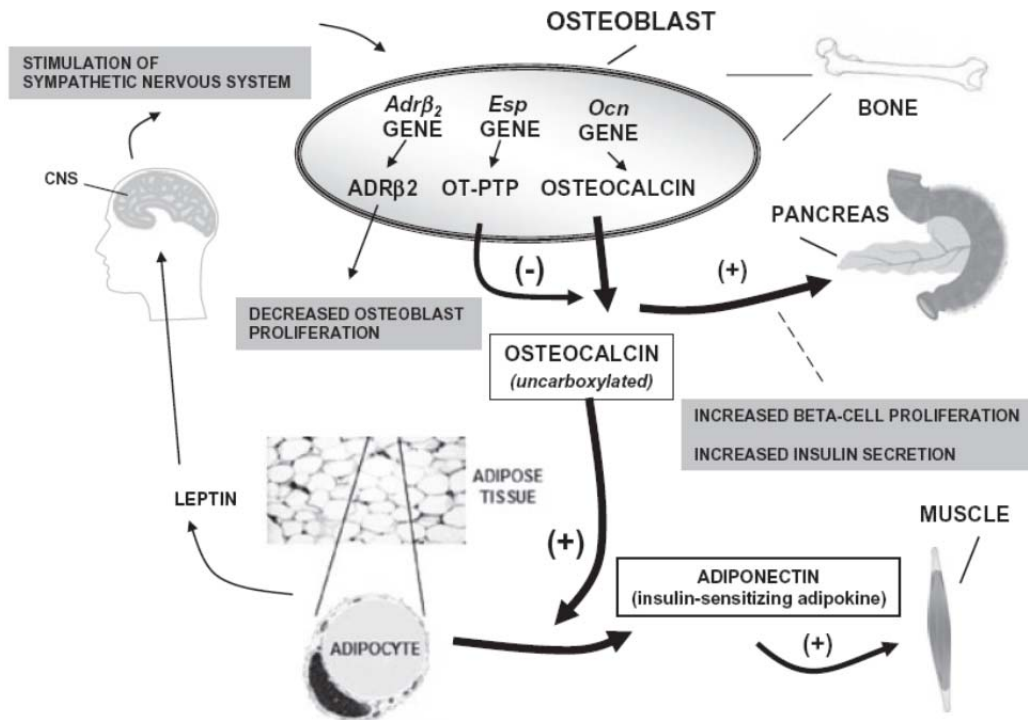
La osteocalcina en su forma no carboxilada es una hormona derivada del osteoblasto que mejora la glucosa. OST-PTP, el producto de Esp, favorece a través de mecanismos desconocidos la carboxilación. En ausencia de Esp, hay más OC no carboxilada. La forma no carboxilada favorece el aumento de expresión de genes de insulina en las células beta y de la expresión de adiponectina en los adipocitos, originando un aumento en la secreción de insulina y en la sensibilidad.

**Figura 10. Regulación energética por el hueso. Lee 2010.**



Se evidencia que los osteoblastos regulan la expresión de genes de insulina en las células beta y la expresión de adiponectina en adipocitos. Los ratones salvajes o (*Esp*<sup>-/-</sup>) en los osteoblastos son cocultivos con adipocitos y células beta. Este procedimiento resulta en un aumento en la expresión de genes de insulina, originando un aumento de la secreción de insulina y un aumento en la expresión de genes de adiponectina, que producen un incremento en la sensibilidad a la insulina. Estos efectos son mayores cuando se utilizan osteoblastos de (*Esp*<sup>-/-</sup>), en comparación con la utilización de osteoblastos salvajes.

**Figura 11. La osteocalcina no carboxilada mejora el manejo de la glucosa. Lee 2008.**



Regulación endocrina del metabolismo energético por el esqueleto. Los adipocitos secretan la adipocina leptina que influye el metabolismo óseo. La leptina se une a receptores de leptina en el cerebro. La señal de la leptina estimula el SNS y la activación de los genes receptores B2-adrenérgicos en el hueso, que descienden la proliferación de osteoblastos y la formación ósea. El osteoblasto, posteriormente, influencia el metabolismo energético por la expresión de OST-PTP, un producto del gen *Esp*. OST-PTP aparentemente influencia la gamma carboxilación, dependiente de vitamina K, de la osteocalcina, que es un proteína osteoblasto-específica que actúa similar a una hormona afectando a los adipocitos y a las células beta pancreáticas. La OC no carboxilada aumenta la proliferación de células beta y la secreción de insulina en el páncreas y además, influencia el metabolismo energético mediante la secreción de adiponectina desde los adipocitos y de adipocinas insulino sensibilizantes.

**Figura 12. Regulación endocrina del metabolismo energético por el hueso. Wolf 2008.**



Esp-/-	OC-/-
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muerte neonatal por hipoglucemia e hiperinsulinemia</li> <li>• Aumento de la sensibilidad insulínica</li> <li>• Aumento de la secreción de insulina</li> <li>• Aumento de las células beta y área pancreática</li> <li>• Aumento de adiponectina</li> <li>• Aumento del gasto energético</li> <li>• Reducción del peso corporal y del acúmulo de grasa</li> <li>• Niveles bajos de triglicéridos y ácidos grasos libres</li> <li>• Aumento significativo de OC no carboxilada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperglucemia</li> <li>• Descenso de la sensibilidad insulínica</li> <li>• Descenso de la secreción de insulina</li> <li>• Descenso de las células beta y área pancreática</li> <li>• Descenso de adiponectina</li> <li>• Descenso del gasto energético</li> <li>• Anormalmente gordo</li> <li>• Aumento de triglicéridos</li> <li>• OC no se expresa</li> </ul>

Tabla 3. Características del ratón (Esp-/-) y (OC-/-). Adaptada de Wah 2011.

En otro estudio se demostró que una reducción de al menos el 50% de los osteoblastos, era suficiente para comprometer la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de todas las células objetivo de la insulina como el páncreas, hígado y tejido adiposo. Estos hallazgos se invertían con el tratamiento con OC y se inducían por el déficit de OC. Sin embargo, esto no explicaba otros cambios en la grasa gonadal, peso, gasto energético o ingesta de comida (Yoshikawa 2011). Además, el apetito se veía afectado por esta ablación pero no se alteraba por el déficit de OC o el tratamiento con OC, lo que sugería que existe un mecanismo regulador más complejo.



### **1.4.2. Activación de la osteocalcina a través de la carboxilación**

La osteocalcina es secretada por los osteoblastos siguiendo numerosas modificaciones postraslacionales. Estas modificaciones incluyen la escisión de un pre-propéptido y la gamma carboxilación, dependiente de vitamina K, de los tres residuos glutámicos en residuos Gla (Bügel 2008; Maillard 1992).

Esta gamma carboxilación es esencial para que la proteína tenga alta afinidad por los minerales y permita a la osteocalcina atraer iones de calcio e incorporarlos a los cristales de hidroxapatita, que forman el 70% de los huesos. El papel de esta proteína sobre el hueso no es del todo conocido. No se requiere OC en la formación ósea, ya que el ratón sin esta hormona tiene un aumento de la densidad mineral, por lo que parece que el papel normal consiste en inhibir la mineralización (Ducy 1996; Bügel 2008).

La OC no carboxilada tiene menos de tres residuos carboxilados, desde ninguno a dos, por lo que tiene menos afinidad por el hueso. Las dos formas se encuentran en el hueso y en la circulación. Hay una alta proporción de OC no carboxilada que se encuentra en la circulación, mientras que una alta proporción de OC carboxilada se encuentra en la matriz ósea (Motyl 2010), sin embargo, no todos los residuos de los tres ácidos glutámicos son completamente carboxilados e incorporados a los cristales y el grado de carboxilación varía (Kim YS 2010).

La vitamina K es un cofactor para la enzima glutamato carboxilasa que se requiere para la carboxilación de las proteínas que contienen Gla en la cascada de la coagulación y para la carboxilación de la OC. Niveles bajos de vitamina K en la dieta están asociados con niveles elevados de osteocalcina no carboxilada (Sokoll 1996).





La warfarina, que tiene una acción anticoagulante, se basa en la inhibición de la carboxilasa dependiente de vitamina K y previene la carboxilación posttrasalcional de los factores de la cascada de la coagulación y la osteocalcina. Por eso, la warfarina aumenta los niveles de OC no carboxilada y reduce los niveles de glucosa en el ratón salvaje, pero no en el ratón (OC<sup>-/-</sup>) (Yoshizawa 2009; Lee 2007). Sin embargo, también regula la expresión de mRNA de OC lo que hace que los estudios de interpretación del tratamiento con warfarina sean más complejos (Barone 1994).

La carboxilación o la ausencia de esta, hace a la OC susceptible de liberarse de los osteoblastos a la circulación. En experimentos in vitro, en islotes aislados y en adipocitos primarios, se reveló que la forma carboxilada es inactiva y la no carboxilada es la forma activa (Lee 2007; Lee 2008; Berkner 2005).

Tal y como hemos comentado previamente, el ratón (Esp<sup>-/-</sup>) y el ratón tratado con OC no carboxilada, resultaban en un fenotipo opuesto al modelo (OC<sup>-/-</sup>). Alternativamente, la sobreexpresión de OST-PTP originaba un fenotipo idéntico al ratón (OC<sup>-/-</sup>).

La actividad de Esp en los osteoblastos regula positivamente la carboxilación de OC, por lo que los ratones sin Esp tanto a nivel global como en los osteoblastos, presentan las mismas anomalías metabólicas, gracias a la liberación de OC no carboxilada que está aumentada en estos ratones y que parece la responsable de este fenotipo protector. Todo ello indica que la forma activa de la OC es la forma no carboxilada y que la ausencia de Esp actúa como inhibidor de la carboxilación (figura 13 y 14) (Lee 2007; Ferron 2010).

Para demostrar esto, se hicieron 2 experimentos:

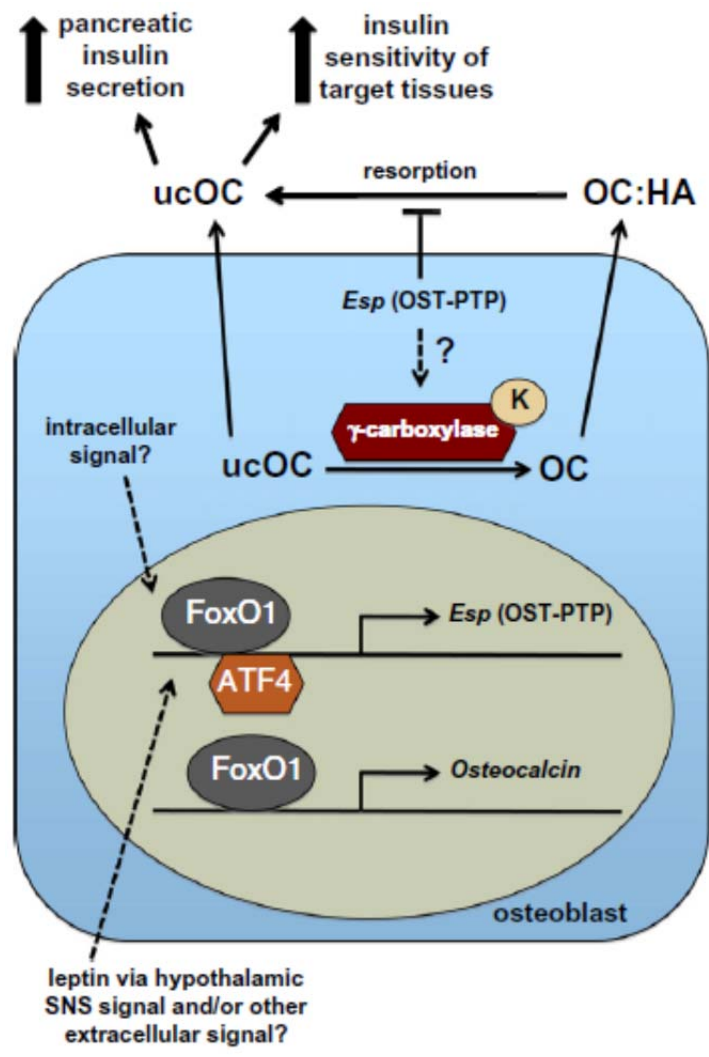
- 1) Se trataron osteoblastos en cultivo con warfarina. El cultivo del medio de estas células tenía menos porcentaje de OC unida a hidroxapatita, en comparación con los osteoblastos no expuestos a warfarina. Cuando los osteoblastos tratados con warfarina se cocultivaron con adipocitos, mostraron un aumento de 1 a 5 veces de adiponectina, en comparación con los no tratados con warfarina. Al disminuir la carboxilación de OC, parecía descender los niveles plasmáticos de glucosa.



## 1.- INTRODUCCIÓN

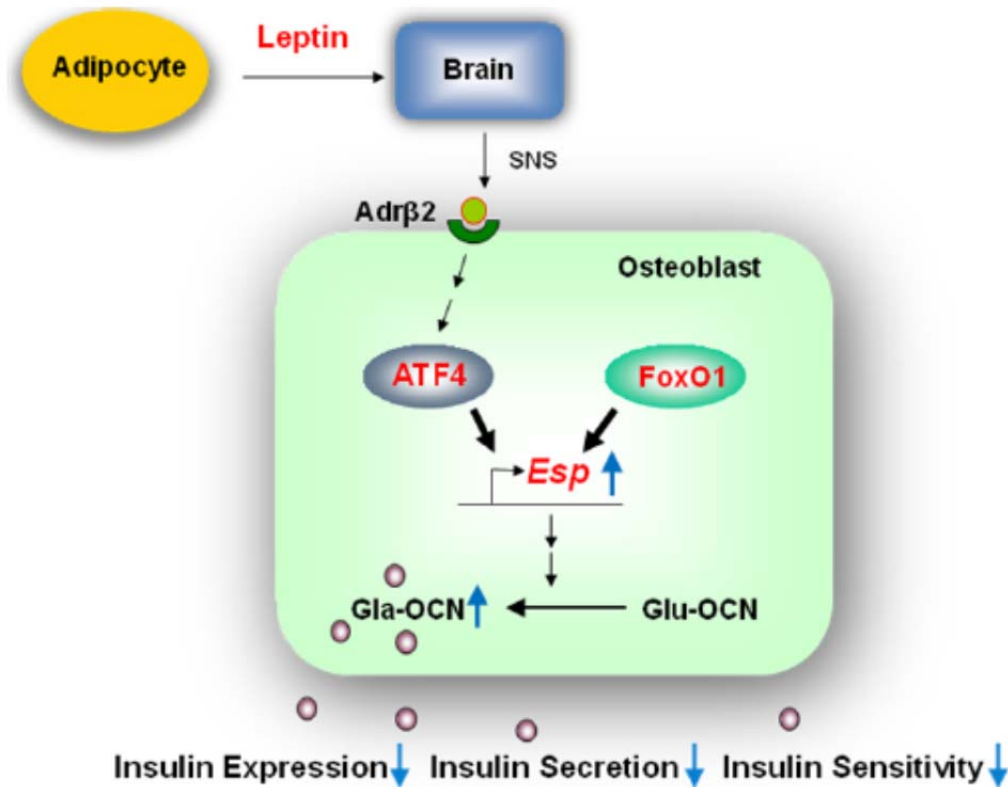
2) Los adipocitos se expusieron a OC plenamente carboxilada y OC no carboxilada recombinante purificada bacterianamente. Los autores encontraron que los adipocitos expuestos a OC no carboxilada producían el doble de adiponectina, en comparación con los adipocitos expuestos a OC carboxilada. Similarmente, el cultivo de células pancreáticas con OC no carboxilada, incrementaba en 1,5 veces la cantidad de insulina y en 2,5 veces los niveles de ciclina D, un indicador de proliferación celular, con el subsecuente aumento de las células beta pancreáticas por el aumento de la secreción de adiponectina. También, aumentaba la sensibilidad insulínica, mejorando el manejo de la glucosa, comparado con los islotes pancreáticos expuestos a OC normal (Rappaport 2009). Los fibroblastos de control que fueron tratados de la misma manera no secretaron insulina.

Al reproducir estos experimentos in vivo, se encontró que la inyección de OC recombinante en el ratón (OC-/-), estimulaba la secreción de insulina, lográndose el doble de niveles de insulina a los 120 minutos después de la inyección, con un descenso en los niveles de glucosa.



Abreviaturas: HA, hidroxiapatita; K, vitamina K; SNS, sistema nervioso simpático; OC, osteocalcina; ucOC, OC no carboxilada.

Figura 13. Síntesis y carboxilación de osteocalcina. Regulación de la expresión de Esp y de la carboxilación de OC en el ratón. Motyl 2010.



En la presencia de leptina, el tono simpático estimula la expresión de Esp, un gen que inhibe la bioactividad de la OC, a través de AdrB2 y ATF4 en los osteoblastos. FoxO1 también controla la expresión de Esp, descendiendo la bioactividad de OC. Esto finalmente causa efectos negativos en la expresión, secreción y sensibilidad de la insulina.

**Figura 14. Representación de la integración de la glucosa por leptina, ATF4 y FoxO1, a través del aumento del gen Esp. Lee NK 2010.**

Ferron mostró que la OC no carboxilada tenía efectos similares en el metabolismo energético en ratones salvajes alimentados con dieta normal o con dieta favorecedora de DM tipo 2 y obesidad. En animales con dieta hiperproteica, la OC no carboxilada reducía lentamente el desarrollo de DM y obesidad (Ferron 2008). Además, es un tratamiento para la sarcopenia y pérdida de masa muscular que se origina por apoptosis secundaria a una disfunción mitocondrial, ya que la OC no carboxilada induce una proliferación mitocondrial y una mejoría funcional, por el aumento de la expresión de proteínas de la biogénesis mitocondrial (Hood 2009; Dirks 2011).

### **1.4.3. La decarboxilación de la osteocalcina depende de la resorción ósea**

La osteocalcina es producida por los osteoblastos en una forma completamente carboxilada. Esto implica que necesita ser decarboxilada para adquirir su forma activa (Hauschka 1989). Sin embargo, no existe una gamma decarboxilasa extracelular o circulante, lo que sugiere que este proceso ocurre a través de otros mecanismos.

La identificación de como la actividad de Esp, en los osteoblastos, es capaz de inhibir la carboxilación de la OC, revela este mecanismo (Ducy 2000). El ratón sin Esp, además de las anomalías metabólicas, tenía un aumento de la resorción ósea incitada por el descenso de la osteoprotegerina, que es un inhibidor mayor de la función de los osteoclastos (Ferron 2010).

El significado de estos hallazgos de la biología de la OC deriva de dos observaciones que se hicieron hace 20 años. La primera observación es que la OC carboxilada se unía a la matriz mineralizada, a través de los residuos Gla y que podía ser liberada de la matriz por los osteoclastos (Ducy 2011). La segunda observación es que los residuos gla pueden decarboxilarse cuando se exponen a un pH ácido y la resorción ósea provoca una acidificación de la matriz ósea (Engelke 1991).

Se verificó que el pH ácido puede decarboxilar y activar la OC. Se pusieron cantidades iguales de OC carboxilada incubadas a pH de 7,5 o 4,5. El ratio de OC no carboxilada a plenamente carboxilada se incrementó significativamente con el pH de 4,5 y la presencia de residuos Gla se vio aumentada 2 veces, sugiriendo que este residuo es altamente susceptible de decarboxilación.

La carboxilación de OC incubada a un pH de 4,5 y la acidez generada en la superficie ósea por los osteoclastos durante la resorción, llegaba a producir la suficiente cantidad de OC no carboxilada como para inducir la expresión de células beta y podía estimular la expresión de insulina en ellas, igual que el tratamiento con OC recombinante (Ferron 2010).



## 1.- INTRODUCCIÓN

Se cultivaron células precursoras de osteoclastos, en presencia o ausencia de RANKL, con fragmentos de cortical bovina desvitalizada para excluir cualquier actividad osteoblástica endógena. Cuando la diferenciación de osteoclastos fue estimulada por RANKL, los niveles de OC no carboxilada (Glu) y OC total aumentaron, mientras que los valores de OC carboxilada (Gla) disminuyeron y la ratio de Glu/Gla fue dos veces mayor. Por todo ello, la actividad resortiva era suficiente para activar la osteocalcina (Ferron 2010).

Si la OC afecta al metabolismo de glucosa, nos preguntamos si la habilidad de los osteoclastos para activar la OC, puede afectar al metabolismo de la glucosa.

Para ello se analizó el modelo de ratón *oc/oc*, que tenía una pérdida de función por una mutación en *Tcirg1*, que codifica una subunidad de la ATPasa vacuolar, una bomba de protones que media la acidificación de los organelos intracelulares y que resultaba en un fenotipo final de osteopetrosis. En este ratón, la resorción está revocada por una inhabilidad para generar pH ácido requerido para la digestión de la matriz ósea. Los niveles de OC no carboxilada disminuyeron el 30%, en comparación con los ratones salvajes y los niveles totales de OC también disminuyeron (Scimeca 2000; Ferron 2010).

En otro modelo de ratón *oc/oc* que no estimulaba la secreción de insulina y los osteoclastos no podían acidificar el hueso, la osteocalcina era metabólicamente inactiva (Ferron 2010).

Esto demuestra que la habilidad de osteoclastos para acidificar es necesaria y suficiente para activar la OC.

#### **1.4.4. La señalización de la insulina integra el remodelado óseo y el metabolismo energético**

Hay dos hormonas que controlan la homeostasis energética, la insulina y la leptina. La insulina es la clave molecular del remodelado óseo y del metabolismo energético (Wah 2011).

Los cambios acaecidos en la glucosa, la grasa y en el metabolismo energético, resultados de la delección de dos productos específicos osteoblásticos como son OST-PTP y osteocalcina, garantizan un papel recíproco de la acción de la insulina sobre los osteoblastos.

##### **1.4.4.1. La insulina regula la función de osteoblastos y osteoclastos**

El papel de los osteoblastos en la regulación del metabolismo de la glucosa se entiende a partir de diferentes hallazgos. Primero, nos encontramos que una masa ósea baja es característica en diferentes modelos animales con déficit de insulina (ratón NOD `non-obese diabetic`, ratones diabéticos al ser tratados con estreptozotocina, ratones mayores, ratones con Knockout del receptor de insulina) (Clemens 2011; Wah 2011). Segundo, hay que determinar como la OST-PTP que es una fosfatasa tirosina intracelular puede influenciar en la carboxilación y en la función de la osteocalcina. Tercero, es necesario proporcionar evidencias en humanos, de que existe una regulación del metabolismo de la glucosa, a través del hueso, ya que Esp es un pseudogen en esta especie (Cousin 2004). Por último, hay que determinar cómo la insulina influencia en la osteocalcina, a través de un mecanismo de feedback.

El homólogo humano más cercano a Esp es un pseudogen que no parece producir un producto funcional y no afecta a la validez de este modelo (Cousin 2004).

Se estudió el mecanismo por el que Esp, que codifica OST-PTP, afecta a la carboxilación de la osteocalcina. Se determinó si la OC y/o enzimas necesarias para la carboxilación como gamma carboxilasa o VkorC 1 son fosforilados en residuos de tirosina y pueden ser sustratos de OST-PTP (Sadler 2004). No se detectaron interacciones físicas entre la OC, gamma carboxilasa y Vkorc1 y OST-PTP, apuntando que OST-PTP no afecta a la carboxilación actuando directamente en estas tres moléculas.



## 1.- INTRODUCCIÓN

Se conocen más de 30 fosfatasas intracelulares de tirosina y es posible que en los humanos una de ellas pueda realizar la función realizada por el producto OST-PTP. El hecho de que encontremos anomalías en el metabolismo de la glucosa cuando OC es pobremente carboxilada, sugiere que esta molécula tiene la misma función en humanos y ratos (Berkner 2005; Rosato 1998; Obrant 1999; Sayinalp 1995; Cousin 2004).

En la búsqueda de esto, se intentó determinar si el receptor de insulina (RIns) era un sustrato de OST-PTP por las siguientes razones: primero, la defosforilación del receptor de insulina por otra tirosina fosfatasa, PTP1B, regulaba la señalización de insulina en otras células (Delibegovic 2009, Ferron 2010). Segundo, OST-PTP tiene homología en su dominio catalítico con las fosfatasas defosforilantes del receptor de insulina. Tercero, el receptor de insulina es una tirosina quinasa cuya actividad está estrechamente regulada, a pesar de que puede ser activado en ausencia de un ligando (Kasuga 1983). Se expresa en los osteoblastos y la exposición de osteoblastos primarios o líneas celulares osteoblastos like a niveles fisiológicos de insulina, aumenta los marcadores anabólicos óseos como la fosfatasa alcalina (FA), promueve la recaptación de glucosa, la síntesis de colágeno y la liberación de insulina localizada. Además, acelera la curación de las fracturas y mejora la osteogénesis (Gandhi 2005). El tratamiento con insulina, aumenta su fosforilación y el descenso en sus dianas (AKT, GSK3Beta, FoxO1 del inglés, 'Forkhead box protein O1' y p70S6 quinasa). Por último, la fosforilación del receptor de insulina, aumenta en el hueso de una manera tiempo dependiente, tras una inyección in vivo de insulina.

Los receptores de tirosina quinasa son a menudo inhibidos por la proteína tirosina quinasa y PTP1B (Schlessinger 2000). El hecho de que OST-PTP sea una tirosina fosfatasa, aumenta la posibilidad de que el receptor de insulina sea uno de sus sustratos.





Se estudió el receptor de insulina y se vio que interaccionaba con la forma mutada de OST-PTP y PTP1B. OST-PTP interaccionaba con el receptor de insulina en las células tras el tratamiento solo con insulina y no interaccionaban con los receptores no relacionados con tirosina kinasa. Consistente con esto, la fosforilación del receptor de insulina en las tirosinas 1150 y 1151 y de FoxO1, una diana de la señalización de insulina, estaban aumentadas en los osteoblastos de los ratones (Esp<sup>-/-</sup>).

Estos experimentos son concluyentes con la evidencia de que RIns es un sustrato de OST-PTP en los osteoblastos de los ratones y lleva a la hipótesis de que PTP1B, expresado en los osteoblastos humanos, podía ser el homólogo funcional de Esp en humanos.

PTP1B es un regulador negativo de la señalización de insulina que actúa defosforilando el receptor en los hepatocitos y miocitos (Clemens 2011). Ferron demostró que la defosforilación del receptor de insulina por OST-PTP en ratones, podía realizarlo PTP1B en células humanas.

#### **1.4.4.2. La señalización de insulina determina el metabolismo de la glucosa**

La señalización de insulina es regulada por OST-PTP y afecta al metabolismo de glucosa. Para valorar esto se generó un ratón deficiente en el receptor insulínico osteoblasto específico (RIns<sup>-/-</sup>) (tabla 4) (Dacquin 2002).

Los análisis de Western Blot mostraron, al menos, una delección del 60% de los receptores de insulina en los osteoblastos, no en el hígado, páncreas o tejido adiposo. A las 8 semanas, presentaba un aumento significativo de la glucosa con la dieta y disminuyó la insulina en ayunas y tras la ingesta, así como el número de islotes pancreáticos y células betas, sin verse afectado los niveles de glucagón.



## 1.- INTRODUCCIÓN

Este ratón sin insulina, mostró un descenso en la adquisición de hueso trabecular postnatal, más del 47% y de la formación ósea secundaria al descenso del 30% de osteoblastos, en comparación con el ratón salvaje. También, había un descenso en la actividad de los osteoclastos con reducción en la profundidad de la erosión y un descenso de los niveles de los marcadores de resorción ósea. Además, había una marcada disminución de la adiposidad periférica, del gasto energético, de la resistencia insulínica con disminución de la insulina circulante, de las células beta y los niveles de OC no carboxilada y OC total eran menores (Ferron 2010).

Este modelo fracasó a la hora de demostrar el control de toda la homeostasis de la glucosa en dos dianas clásicas de la insulina como era el músculo y el tejido graso (Blüher 2002; Brüning 1998). Esto implicaba que la insulina podía actuar en órganos adicionales y suponía que el receptor de insulina se expresaba en muchas células donde todavía no se había analizado su función.

Estas alteraciones bioquímicas y de la composición corporal se habían visto previamente en el ratón (OC<sup>-/-</sup>) y mejoraban con el tratamiento con OC no carboxilada.

La señalización del receptor de insulina tiene una función dual positiva y negativa en la acción de la biología de la osteocalcina.

La señalización del receptor de insulina está acoplada a la función de control de transcripción de osteoblastos, a través de Runx2, que es un gen de diferenciación de los osteoblastos, un regulador mayor de la expresión del gen OC y es un inhibidor de Twist 2 y FoxO1 (Ducy 1997; Bialek 2004; Rached 2010; Ferron 2010).

El receptor de insulina induce la expresión del gen OC en los osteoblastos, reprimiendo la acción negativa que el factor Twist 2 ejerce en Runx2. La expresión de Runx2 está aumentada y los osteoblastos continúan con la diferenciación, maduración y formación ósea.

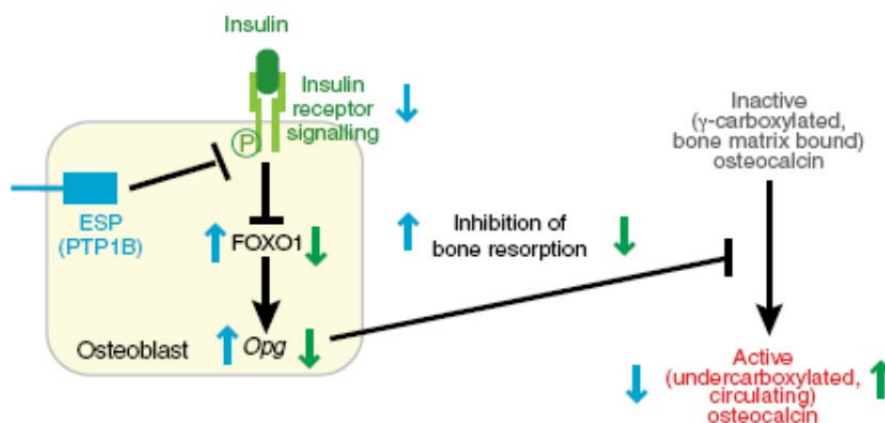
Al unirse la insulina al receptor, los residuos de tirosina son fosforilados en los receptores señalizados en los osteoblastos y la insulina transmite su señal, mediante la inhibición de FoxO1. FoxO1 no puede activar el promotor OPG y disminuye la secreción de este inhibidor de los osteoclastos, actuando

como un regulador negativo de la sensibilidad de insulina y de la señal de insulina en los adipocitos, células beta e hígado (figura 15) (Rached 2010).

Los cambios metabólicos en el ratón con delección del receptor de insulina en los osteoblastos, proporciona la evidencia del vínculo de acción de la insulina en el remodelado óseo y la homeostasis de la glucosa, a través de una regulación negativa de la carboxilación de OC y de su biodisponibilidad.

Características del ratón mutante en el receptor de insulina (RIns <sup>-/-</sup> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formación ósea reducida</li> <li>• Resorción ósea reducida</li> <li>• Niveles bajos de OC total y no carboxilada</li> <li>• Hiperglucemia con descenso en niveles séricos de insulina</li> <li>• Intolerancia severa a la glucosa</li> <li>• Aumento de la resistencia insulínica</li> <li>• Marcada adiposidad periférica</li> <li>• Gasto energético reducido</li> </ul>

Tabla 4. Características del ratón (RIns<sup>-/-</sup>). Adaptada de Ferron 2010.



La osteocalcina es liberada desde la matriz ósea y activada por la actividad resortiva de los osteoclastos, un proceso inhibido por OPG. La expresión de los genes que codifican OPG en los osteoblastos es positivamente regulado por FoxO1, que es inactivado por la señalización del receptor de insulina (flechas verdes). ESP (o PTP1B en humanos) inhibe su proceso a través de la defosforilación del receptor de insulina (flechas azules).

Figura 15. Regulación de la activación de osteocalcina por Esp y la señalización del receptor de insulina en los osteoblastos. Ducy 2011.



## 1.- INTRODUCCIÓN

### 1.4.4.3. La señalización de insulina aumenta la osteocalcina

Si OST-PTP inhibe la actividad de los osteoclastos y el receptor de insulina es su sustrato, implica que la señalización de insulina en los osteoblastos y la OC están en la misma vía metabólica.

Para analizar esto se generó un ratón sin alelo OC y un alelo RIns (OC-/+; RIns-/+ ) hipotetizando que si los dos genes están en la misma vía, el ratón tendría un fenotipo con reminiscencias al ratón sin OC (OC-/-). En estado de ayunas y alimentación tenían la secreción de insulina, glucosa y tolerancia a la glucosa similar al ratón (OC-/-).

En el ratón (RIns-/+; OC-/+), que es similar a (OC-/-) y (RIns-/-), desciende la OC no carboxilada, mostrando que la señalización de insulina en los osteoblastos inhibe la carboxilación, por lo que es un regulador positivo de la actividad metabólica (Ferron 2010).

Si la señalización de insulina en los osteoblastos promueve la homeostasis de glucosa, en una manera resorción dependiente, entonces al inhibir la resorción ósea, en un modelo con un aumento de la señalización de insulina como es (Esp-/-), debería corregir su fenotipo metabólico.

De hecho, a diferencia de (Esp-/-), el modelo (Esp-/-; OC-/+ ) tiene la resorción, carboxilación, secreción de insulina y tolerancia a la glucosa normales. Igualmente, cuando se trata (Esp-/-) con alendronato, un inhibidor de la actividad de osteoclastos, la carboxilación, la secreción de insulina y glucosa y la tolerancia a insulina se normalizaron.

Si la señalización insulínica promueve el metabolismo de glucosa mediante un aumento de la resorción, si se estimula la resorción ósea se rescataría, al menos parcialmente, la intolerancia a la glucosa del ratón salvaje.

Diferentes experimentos han demostrado que la señalización de insulina en los osteoblastos no puede afectar a la actividad de la osteocalcina y al metabolismo de la glucosa si la resorción está empeorada.

Esto se demostró en pacientes con una mutación en el canal de cloro 7(CICN7) un gen necesario para la acidificación (Schaller 2005) y en otros, sin defecto genético concreto, con un descenso en la acidificación, que tenían la OC no carboxilada significativamente descendida, así como la insulina.



Esta noción es importante porque significa que la resorción ósea tiene consecuencias deletéreas en el metabolismo de la glucosa y es importante dado que la mayoría de drogas usadas para tratar la osteoporosis actúan sobre este aspecto del remodelado óseo.

Los niveles de glucosa en ayunas están elevados en mujeres osteoporóticas tratadas con drogas que inhiben la resorción ósea y los niveles de OC no carboxilada están positivamente correlacionados con la resorción ósea en mujeres sanas (Kaji 2009; Yamauchi 2010).

Si OST-PTP inhibe la señalización de insulina, las anomalías de (Esp<sup>-/-</sup>) se corregirían descendiendo la insulina en osteoblastos. De manera que, al ratón (Esp<sup>-/-</sup>) se quitó un alelo del receptor de insulina y se normalizó la glucosa, indicando que el fenotipo metabólico de Esp es secundario a un aumento en la señalización de insulina en los osteoblastos y al aumento secundario de OC no carboxilada.

Estos experimentos proporcionan la evidencia de que la señalización de insulina en los osteoblastos favorece la actividad metabólica de OC y actúa sobre el metabolismo de la glucosa promoviendo la habilidad de los osteoblastos de mejorar la resorción ósea. De hecho, el pH ácido en la resorción lacunar permite la decarboxilación de la proteína y es la actividad de los osteoclastos la que determina el estatus de carboxilación y la función de la OC secretada por los osteoblastos.

Esto revela un mecanismo pH-dependiente de activación para una hormona e identifica la señalización de insulina en los osteoblastos como un vínculo crítico entre el remodelado óseo y el metabolismo energético (Schlessinger 2000; Ferron 2010).



## 1.- INTRODUCCIÓN

### 1.4.4.4. La señalización de insulina favorece la resorción ósea

Los ratones (RIns<sup>-/-</sup>) presentan marcadores de resorción disminuidos, mientras que estos parámetros aumentan en el ratón (Esp<sup>-/-</sup>). Este dato sugiere que la señalización de insulina favorece la resorción ósea.

Esta señalización en los osteoblastos promueve la habilidad de los osteoclastos para acidificar la matriz extracelular y así el pH ácido permite la decarboxilación de la proteína (Engelke 1991; Wah 2011).

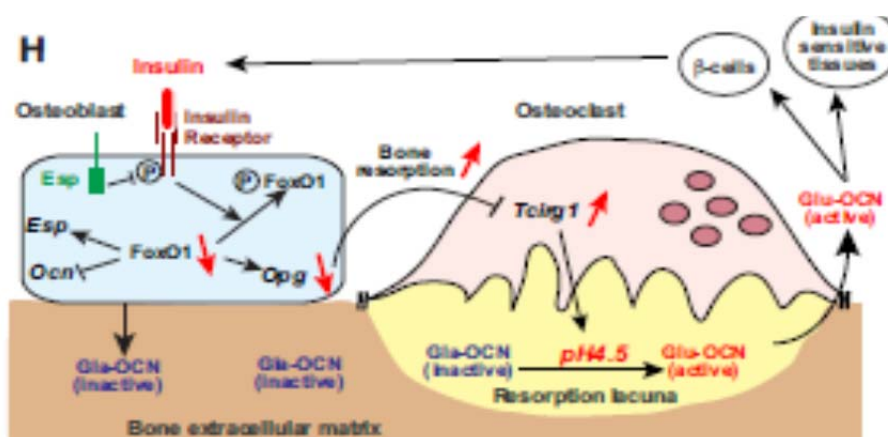
Para probar esta teoría se usó un aislamiento en el que se cocultivaron osteoblastos y osteoclastos (Takahashi 1988). Cuando las células precursoras de los osteoclastos del ratón salvaje se cocultivaron con osteoblastos del ratón sin receptor de insulina, las áreas de resorción descendieron, mientras que aumentó un 50% cuando se cocultivaron con osteoblastos de (Esp<sup>-/-</sup>). El hecho de que el número de osteoclastos no se afectara tanto si se usaban osteoblastos de (Esp<sup>-/-</sup>) como de (RIns<sup>-/-</sup>) era consistente con la noción de que la señalización de insulina en osteoblastos solo, promovía la función de los osteoclastos.

Múltiples evidencias indican que la señalización de insulina en los osteoblastos favorece la resorción a través de la expresión de diferentes genes. Primero, la expresión de OPG un gen que codifica el receptor señuelo para RANKL, que es un regulador negativo de la función de osteoclastos (Teitelbaum 2003) aumentó dos veces en el ratón (RIns<sup>-/-</sup>) y descendió un 50% en el ratón (Esp<sup>-/-</sup>). Segundo, hay una inhibición de FoxO1 que origina una disminución en la expresión de OPG, como ya hemos comentado previamente. Al contrario, OPG presentaba un aumento de dos veces sus niveles, en las células osteoblásticas que sobreexpresaban FoxO1.

#### 1.4.4.5. La señalización de insulina promueve a los osteoclastos la habilidad de acidificar la matriz ósea extracelular

En los ratones, la señalización de insulina induce una resorción ósea mediante la atenuación de la expresión en los osteoblastos de Osteoprotegerina, el inhibidor de RANKL y aumenta la de Catepsina K y Tcigr1, que son dos genes expresados por los osteoclastos e implicados en la resorción ósea (Clemens 2011; Ferron 2010). Tcigr1 es un gen que codifica una bomba de protones esencial para la acidificación de la matriz extracelular, que es un prerrequisito para la resorción ósea (figura 16) (Teitelbaum 2003).

La expresión de Catepsina K y Tcigr1 descienden en el ratón (RIns<sup>-/-</sup>) y aumentan en el ratón (Esp<sup>-/-</sup>). También descienden en los osteoclastos obtenidos de cocultivar células precursoras de osteoclastos de ratón salvaje con osteoblastos (RIns<sup>-/-</sup>).



La señalización de insulina en los osteoblastos, que es inhibida por Esp, desciende, a través de FoxO1 la expresión de OPG. Esto promueve la resorción ósea y en particular la expresión de Tcigr 1 que codifica una bomba de subunidad de protón y contribuye a la acidificación de la matriz ósea extracelular. El pH ácido en torno a 4,5 generado durante la resorción ósea, es suficiente para decarboxilar y activar las moléculas de OC (Gla-OCN) almacenadas en la matriz ósea extracelular. La OC no carboxilada activa promueve la sensibilidad insulínica en los órganos periféricos y estimula la secreción de insulina por las células beta del páncreas.

**Figura 16- Modelo de activación de osteocalcina por el receptor de insulina, de una manera resorción ósea dependiente. Ferron 2010.**



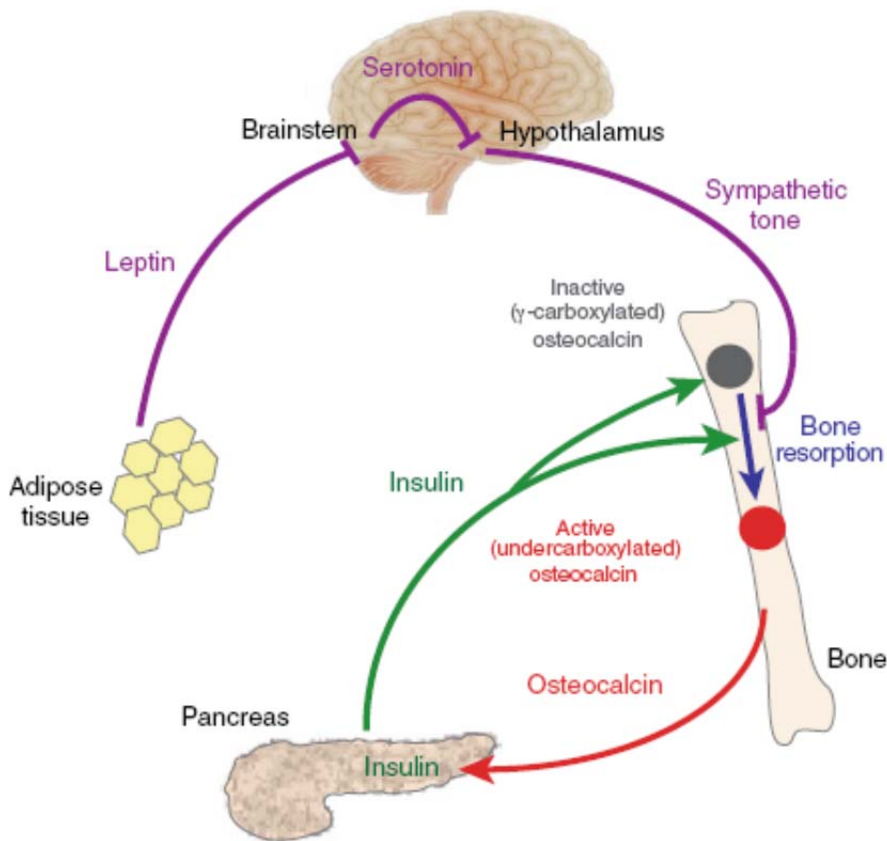
### **1.4.5. Integración de insulina, resorción ósea, homeostasis de glucosa y osteocalcina**

La señalización de insulina en los osteoblastos, aumenta la resorción ósea y esta aumenta la actividad de OC, que es liberada de la matriz ósea y activada, a través de la vía de descarboxilación, favoreciendo la secreción y la sensibilidad de insulina.

Hinoi demostró que la leptina, a través del SNS, no afectaba a la producción total de OC, pero originaba un descenso en la concentración de OC no carboxilada (figura 17). Sorprendentemente, los niveles de OC no carboxilada parecen ser suficientemente activos como para regular el metabolismo energético, permitiendo al hueso comportarse como órgano endocrino (Hinoi 2008).

El feedback positivo implica que tienen que haber reguladores negativos, como la leptina, a través del SNS que modula la expresión de Esp e inhibe la señalización de insulina en los osteoblastos y la actividad de la OC (Clemens 2011).





La OC carboxilada es secretada por los osteoblastos y se une a la matriz ósea. Ahí es liberada y activada, a través de la decarboxilación durante la resorción ósea. La liberación de OC activada o no carboxilada produce un aumento en las células beta pancreática de su proliferación y mejoría de la producción y liberación de insulina. La insulina, de hecho, estimula la producción de OC por los osteoblastos y favorece la activación a través de la resorción ósea. Por el contrario, la leptina es secretada por los adipocitos y señaliza en las neuronas e inhibe la producción de serotonina que, en sí misma, es una reguladora negativa de la señal simpática y aumenta el tono simpático. El SNS es un regulador negativo de la resorción ósea, en un mecanismo leptina dependiente, que inhibe la activación de OC.

**Figura 17 - Representación de la regulación cruzada entre hueso y metabolismo energético. Ducy 2011.**



### **1.4.6. Señales implicadas en la carboxilación de la osteocalcina**

Recientes avances han encontrado la existencia de tres factores de transcripción específicos de los osteoblastos. FoxO1 y Runx2 están envueltos en la diferenciación de células mesenquimatosas y en la osteoblastogénesis y ATF4 que pertenece a la familia CREB, participa en la regulación de la expresión de múltiples genes importantes para la formación del hueso adulto óseo y su desarrollo (figura 18).

A través de estudios de delección y sobreexpresión, Yoshizawa y colegas demostraron que ATF4 en los osteoblastos regula el metabolismo de la glucosa y de la OC de forma similar a OST-PTP (Yoshizawa 2009).

ATF4 es un gen ampliamente expresado (Yang 2004). Se une al elemento CRE en el promotor Esp y esto demuestra que directamente regula la expresión de Esp en los osteoblastos y que favorece la expresión de RANKL en los osteoblastos (Rached 2010).

El ratón sin ATF4 (ATF4<sup>-/-</sup>) es similar al ratón (Esp<sup>-/-</sup>), de manera que ATF4 puede regular la expresión de Esp obstaculizando la función metabólica de la OC (Lee 2010; Yoshizawa 2009).

El ratón (ATF4<sup>-/-</sup>) mostró un fenotipo de anomalías óseas con un aumento de la producción de insulina, de la sensibilidad insulínica en los tejidos diana y tolerancia a la glucosa que podría interpretarse como un descenso de la expresión de Esp (Yoshizawa 2009).

Finalmente, vieron que los ratones sin ATF4 tenían más OC no carboxilada que los ratones salvajes. ATF4 regula la diferenciación terminal y virtualmente todas las funciones de los osteoblastos relacionados con el control de masa ósea (Elefteriou 2004; Yang 2004).

Yoshizawa y colaboradores en 2009 mostraron que los ratones con sobreexpresión de ATF4 en los osteoblastos, tenían un descenso en la secreción de insulina y en la sensibilidad insulínica y se asociaba a intolerancia a glucosa por aumento de Esp y descenso de la OC no carboxilada. Con tratamiento exógeno volvían a tener un fenotipo normal (Yoshizawa 2009).



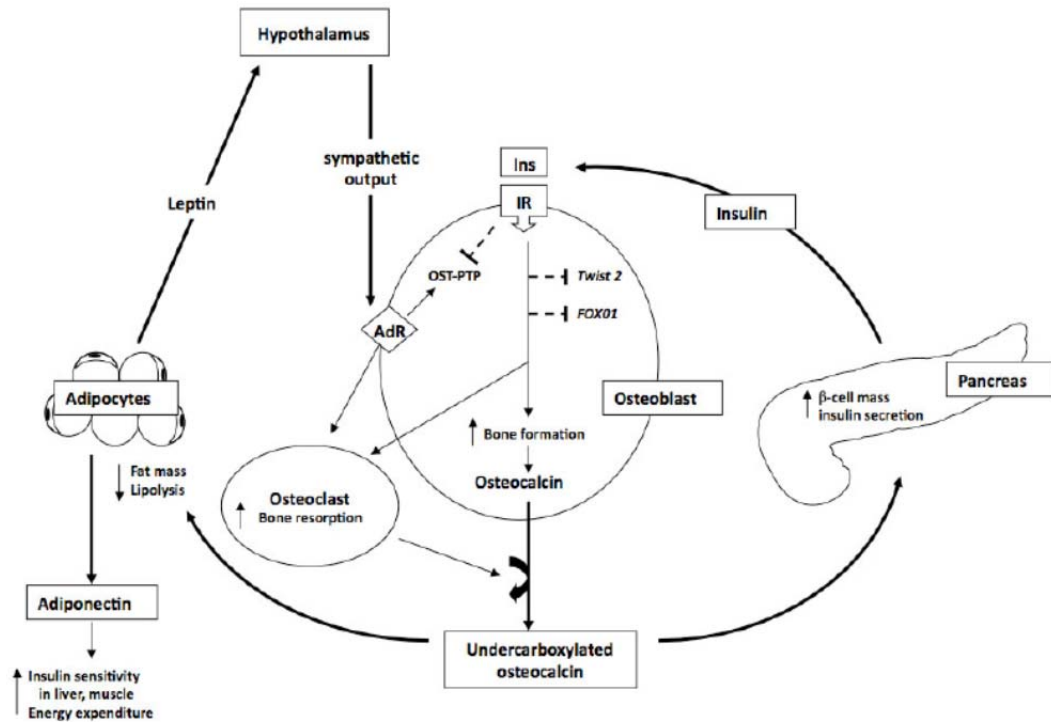
ATF4 está bajo la regulación del SNS y mejora la expresión del Esp y OC, así disminuye la forma activa de la OC. El efecto de ATF4 explica que los ratones deficientes en esta molécula tengan mucha cantidad de OC no carboxilada y un fenotipo protector (Yoshizawa 2009).

FoxO1 es otro regulador de Esp y coordina numerosos aspectos claves del metabolismo de la glucosa en las células beta, adipocitos y hepatocitos (Accili 2004; Nakae 2002 y 2003; Matsumoto 2007; Rached 2010).

FoxO1 es un factor de transcripción objetivo de la insulina, que se expresa en muchos tejidos envueltos en el metabolismo energético (Gross 2008).

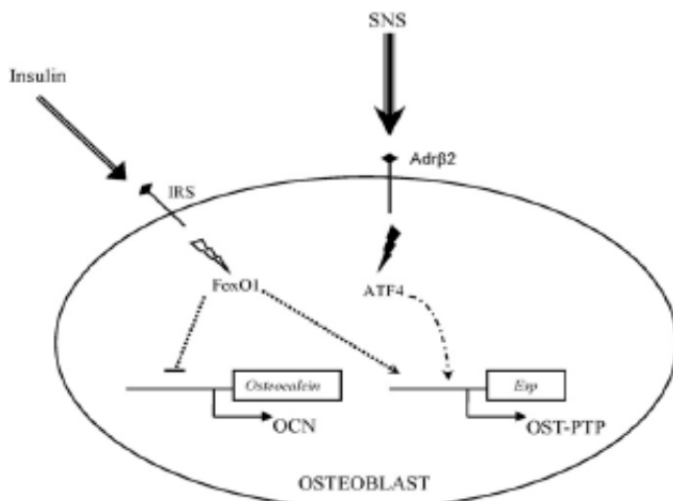
La delección de FoxO1 (FoxO1<sup>-/-</sup>) en los osteoblastos produce un fenotipo metabólico protector por la disminución de la expresión del Esp y el aumento de la expresión de OC (figura 19) (Yadav<sup>a</sup> 2009; Confavreux 2010).

En estos ratones se vio un aumento de la proliferación de células beta y de la secreción de insulina en osteoblastos, un aumento de la sensibilidad a la insulina, mediante el incremento de la expresión del gen de la adiponectina, reminiscencias de (Esp<sup>-/-</sup>) y (ATF4<sup>-/-</sup>). Además, este ratón tenía dos veces más expresado mRNA de OC y un 30% más de niveles de OC sérica, en comparación con el ratón normal. Como era de esperar, los niveles de Esp estaban reducidos en este modelo y un chip de aislamiento demostró que FoxO1 podía unirse al promotor Esp (Motyl 2010).



Regulación recíproca entre el tejido adiposo, hipotálamo, hueso y páncreas, regulando el remodelado óseo, homeostasis de glucosa, lípidos y metabolismo energético. La insulina activa al receptor de insulina en los osteoblastos, para aumentar la formación ósea, resorción y liberación de OC no carboxilada a la circulación sistémica. La insulina inhibe OST-PTP, Twist 2 y FoxO1 para mejorar la diferenciación osteoblástica. La OC no carboxilada aumenta la insulina y secreción de adiponectina, reduce la masa ósea y la lipólisis. La sensibilidad insulínica y el gasto energético están aumentados. La leptina desciende el incremento del hueso, vía hipotalámica. El aumento de la actividad simpática actúa en los receptores B2 adrenérgicos de los osteoblastos para reducir la formación ósea e incrementar la resorción ósea.

**Figura 18 - Regulación del metabolismo de la glucosa y el esqueleto. Wah 2011.**



Señalización de los osteoblastos envueltos en la regulación del metabolismo energético. Efecto de la insulina y del SNS en la osteocalcina y su carboxilación vía OST-PTP.

Figura 19 - Efecto de la insulina y del SNS en la osteocalcina y su carboxilación vía OST-PTP. Confavreux 2010.

#### 1.4.7. Perspectivas médicas

Los modelos recientes de ratones sugieren un nuevo papel del hueso en el que es la fuente de una hormona, la OC no carboxilada, que afecta al metabolismo energético, la insulino resistencia, la obesidad y el desarrollo de diabetes. De manera que, un órgano con función endocrina, como es la grasa, es mediado por la función endocrina de otro órgano, el esqueleto.

Esta red es muy compleja ya que hay otros órganos endocrinos que forman parte de esto, como el páncreas y se han establecido numerosas conexiones que constituyen un feedback dentro de esta red o establecen relaciones con otros tejidos.

Los estudios que se deben realizar en un futuro, basados en esta integración fisiológica, deben revisar otras ramas noveles que aún no han sido estudiadas. Cada vez hay más estudios que están estableciendo que múltiples aspectos de la biología de la osteocalcina son similares en ratones y humanos, intentado determinar si el sistema endocrino puede ser o no diferente al existente en humanos.



## 1.- INTRODUCCIÓN

Son muy importantes los datos obtenidos en numerosos estudios, acerca de la relación de la OC con la homeostasis de la glucosa y el metabolismo energético y por otro lado, con el metabolismo óseo.

En el primer campo, los hallazgos son muy interesantes. Los modelos de ratones muestran a la OC como una hormona reguladora positiva de la producción de insulina y de la sensibilidad insulínica. Niveles bajos de OC se asocian a DM, intolerancia a glucosa e insulino resistencia.

Estudios adicionales han determinado que niveles bajos de OC empeoran la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la insulina en ayunas y la insulino resistencia mediante el modelo homeostático de evaluación (HOMA), independientemente de la presencia de diabetes mellitus (Pittas 2009; Hwang 2009; Kanazawa<sup>a</sup> 2009; Bao YQ 2011). Estos datos sugieren que el aumento de los niveles de OC podría ser una terapéutica novel para tratar la diabetes.

También, se han encontrado que los niveles circulantes de OC están inversamente correlacionados con parámetros de adiposidad como el índice de masa corporal (IMC) o la masa grasa y con niveles de glucosa plasmática en hombres y mujeres adultos de diferentes etnias (Kindblom 2009; Lee YJ 2010; Pittas 2009; Saleem 2010; Hwang 2010).

Los niveles de OC circulante también se han asociado con un número de anomalías lipídicas y se correlaciona positivamente con niveles de adiponectina, en mujeres postmenopáusicas (Lee YJ 2010). De forma más general, los obesos tienen menos OC que los no obesos y los sujetos con DM tipo 2 tienen menos OC que los no diabéticos (Lee YJ 2010; Kindblom 2009).

Se ha empezado a testar la producción dinámica de OC como marcador de energía y del metabolismo de glucosa. Por ejemplo, se ha visto que la pérdida de peso significativa causa un descenso en el modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina (HOMA-IR), así como un aumento de los niveles de OC en niños obesos (Reinehr 2010). En no diabéticos, la pérdida de peso con dieta y ejercicio aumenta los niveles de OC, en paralelo con el descenso de grasa visceral y aumenta la sensibilidad a la insulina (Fernández-Real 2009; Levinger 2011). Los niveles descendidos de OC también se han correlacionado con infarto agudo de miocardio prematuro y enfermedad coronaria (Goliasch 2010).



En cuanto al segundo campo, se ha descrito ampliamente que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa pueden ser un factor de riesgo de pérdida de masa ósea y fracturas, en humanos. Es bien conocido que pacientes con DM tipo 1 y 2 tienen riesgo de desarrollar osteoporosis y osteopenia, como consecuencia de una baja formación ósea con predominio de la resorción sobre la formación y tienen mayor fragilidad ósea y por tanto mayor riesgo de presentar fracturas (Kemink 2000).

En un estudio transversal, se encontró que mujeres osteoporóticas tras 6 meses o más de tratamiento con alendronato, tenían niveles más bajos de OC no carboxilada que aquellas que no habían sido tratadas. Apenas hay estudios que establezcan los efectos de los bifosfonatos en la homeostasis de la glucosa o la sensibilidad insulínica (Aonuma 2009). El tratamiento con alendronato y el raloxifeno, que es un receptor modulador selectivo de estrógenos, durante 12 meses, redujeron los marcadores de masa ósea, incluido la OC (Dane 2007; Johnell 2002).

Sería importante testar si los tratamientos antirresortivos que son el principal tratamiento de osteoporosis, pueden en algunos casos tener efecto negativo en la tolerancia a la glucosa, así como el efecto de los anticoagulantes que afectan a la vitamina K (Ferron 2010).

Hay otros elementos a tener en cuenta en ambos campos como son el factor PPAR gamma y la adiponectina. El rol de PPAR gamma en la diferenciación de los osteoblastos se ha visto cuando se usaron tiazolidinedionas (TZD) como sensibilizador de insulina en el tratamiento de la DM tipo 2 y aumentaba el riesgo de fractura. Un metaanálisis de 10 estudios randomizados y dos observacionales mostró que el uso a largo plazo de tiazolidinedionas doblaba el riesgo de fractura entre mujeres pero no en varones, con DM tipo 2 (Loke 2009).

La adiponectina muestra tres acciones distintas en la formación ósea, una acción positiva, a través de una vía autocrina/paracrina por producción local de adiponectina, una acción negativa, a través de adiponectina circulante y una acción positiva indirecta, a través de adiponectina circulante aumentando la señalización de insulina (Shinoda 2006).



## 1.- INTRODUCCIÓN

La adiponectina aumenta en respuesta a la activación de PPAR gamma y parece ser un importante mediador de los agonista PPAR gamma, mejorando la sensibilidad a la insulina, mediante el incremento de la sensibilidad insulínica hepática (Kadowaki 2005).

Hay que mostrar especial atención al PPAR gamma, adiponectina, leptina, OC e insulina ya que integran las funciones del tejido adiposo, hueso y páncreas para regular el metabolismo de la glucosa, el remodelado óseo, la energía y el metabolismo lipídico.

El esqueleto como órgano endocrino, está envuelto en la coordinación global del uso de energía, a través de la interacción con otros tejidos. La identificación de la osteocalcina y su regulación y diferentes efectos ha proporcionado la base para el desarrollo de potenciales aplicaciones terapéuticas de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, la sarcopenia o la obesidad.

El potencial terapéutico de dianas en el manejo de la DM tipo 2 y el síndrome metabólico puede incluir el aumento de adiponectina, receptores de adiponectina y desarrollo de agonistas de adiponectina. El futuro se basa en la identificación del receptor de la OC, su regulación e interacciones.





## 1.5. ESTUDIOS CLÍNICOS

### 1.5.1. Farooqi (2009):

Farooqi hace una revisión del papel de la leptina, tanto en la regulación de la homeostasis energética y de la grasa, como de las funciones reproductivas e inmunes.

El déficit congénito en humanos aunque es raro, nos ha permitido continuar averiguando funciones de esta hormona. La administración de leptina humana recombinante representa la primera diana terapéutica para la obesidad y ha proporcionado importantes beneficios clínicos.

En los últimos años, se ha visto que la obesidad se debe a muchas causas que proceden de defectos en la vía descendente de acción de la leptina desde el cerebro, incluyendo mutaciones de su receptor o de péptidos como POMC, MC4R, etc. Todas estas alteraciones cursaban con hiperfagia lo que ha permitido vislumbrar que el apetito y el comportamiento a la hora de comer, en parte, está biológicamente determinado.

En 1997, se estudiaron dos primos obesos con alta consanguineidad en el que se habían excluido causas centrales y endocrinas de obesidad. Al medir la concentración de leptina se vió que eran homocigotos para una mutación en LEP, que es un gen que producía una proteína truncada que no se secretaba, mostrando que la leptina era esencial para la regulación del peso corporal y que niveles deficientes originaban un obesidad severa. A raíz de esto, se empezó a dar terapia con leptina recombinante obteniéndose efectos beneficiosos. También, se ha usado en síndromes lipodistróficos caracterizados por déficit parcial de leptina, debido a la pérdida de masa grasa.

Los sujetos con déficit de leptina nacieron con peso normal pero exhibían una intensa hiperfagia con comportamiento agresivo hacia la comida. El mayor efecto de la administración de leptina era la normalización de la hiperfagia a los 7 días.



## 1.- INTRODUCCIÓN

El déficit de leptina se asoció con defectos en la termogénesis, hipogonadismo, así como a un aumento de infecciones y anormalidades de las células T, que se normalizaron con tratamiento. Todos los heterocigotos tenían la función tiroidea, desarrollo sexual y fertilidad normal, lo que indicaba que concentraciones bajas de leptina eran suficientes para preservar estas funciones. Sin embargo, exhibían una termorregulación anormal en la respuesta al frío y tenían elevaciones moderadas de insulina plasmática, por lo que parece que había diferentes umbrales para diferentes respuestas biológicas obtenidas por cambios en la concentración de leptina sérica, que se revierte con la administración de esta.

La leptina está inapropiadamente baja en algunos sujetos obesos y la resistencia a la leptina de la obesidad común no puede corregirse con suplementación de leptina, al menos, periféricamente.

### 1.5.2. Vergnaud (1997):

Se hizo un estudio prospectivo de la cohorte EPIDOS con 7698 mujeres independientes de 75 años. 104 mujeres tuvieron fractura a los 22 meses, en comparación con el grupo control de 255. Se obtuvieron antes de las fracturas de cadera, niveles de OC total y OC no carboxilada, indirectamente por la técnica unión a hidroxapatita o directamente por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

El objetivo del estudio fue desarrollar un cultivo específico y directo de ELISA para medir OC en suero y determinar el valor sérico de OC no carboxilada que prospectivamente pudiera predecir el riesgo de fractura en esta cohorte. Los resultados obtenidos se compararon con los valores predictivos establecidos indirectamente con la técnica convencional de unión a hidroxapatita (HAP).



Se encontró que los niveles de OC no carboxilada medida por ELISA se asociaba con aumento de riesgo de fractura de cadera con una odds ratio (OR) de 1,9 (intervalo de confianza (IC) 95 %; 1,2-3;  $p < 0,05$ ) y tenía mayor sensibilidad que la otra técnica. Además, la cantidad total de OC no se asociaba con riesgo de fractura. Tras realizar el ajuste con la densidad mineral ósea del cuello femoral y la movilidad, se observó que la OC no carboxilada seguía prediciendo riesgo de fractura con una OR de 1,8 (IC 95%; 1-3;  $p < 0,05$ ). La mujeres con densidad ósea baja y en el cuartil más alto de OC no carboxilada tenían alto riesgo de fractura de cadera con una OR de 5,5 (IC 95%; 2,7-11,2;  $p < 0,05$ ), en comparación con presentar únicamente baja densidad mineral o niveles altos de OC no carboxilada.

Usando esta nueva técnica se vio que solo la OC no carboxilada pero no la cantidad total de OC, predecía el riesgo de fractura en la población general.

La OC no carboxilada en combinación con la masa ósea puede mejorar el establecimiento de riesgo de fractura en mujeres ancianas.

Aunque el mecanismo por el que la OC no carboxilada está unida a la fragilidad ósea no es conocido, el aumento de niveles de OC no carboxilada, probablemente refleje niveles bajos de vitamina D y K que caracterizan a esta población mayor. El déficit de vitamina K puede producir alteraciones de la fuerza y aumentar el riesgo de fractura. En un estudio transversal, las concentraciones de Vitamina K1 y menaquinonas 7 y 8, los dos mayores componentes de la vitamina K circulante, estaban significativamente disminuidos en mujeres ancianas con fractura de cadera, en comparación con el grupo de control (Hodges 1991) y pacientes con fractura espinal también tenían menos menaquinonas. Los niveles volvían a la normalidad en pacientes jóvenes tras el tratamiento con dosis bajas de vitamina K (Knapen 1989).

Se mostró que la OC no carboxilada estaba negativamente correlacionada con la densidad mineral ósea y era predictora del desarrollo de fracturas de cadera (Szulc 1996).



### 1.5.3. **Kanazawa (2009):**

La adiponectina parece estar relacionada con el metabolismo óseo. La conexión entre adiponectina sérica y densidad mineral ósea, así como con el desarrollo de fracturas vertebrales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, quedaba poco claro.

Se investigó la relación entre la adiponectina sérica total y de alto peso molecular, con la densidad mineral ósea, marcadores óseos y la presencia de fractura vertebral en 231 hombres y 170 postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2.

En el análisis de regresión múltiple, la adiponectina sérica total estaba inversamente correlacionada con la densidad mineral ósea total, lumbar, vertebral y femoral y estaba positivamente correlacionada con el telopéptido urinario y colágeno tipo 1, en hombres. La adiponectina de alto peso molecular se correlacionaba de forma inversamente negativa con la densidad mineral ósea de la columna lumbar.

La regresión logística mostró que la adiponectina total se asociaba con fracturas vertebrales con una OR de 1,39 (IC 95%; 1,020-1,91;  $p < 0,05$ ) y que la adiponectina total y de alto peso molecular estaban significativamente y positivamente asociadas con la presencia de fracturas vertebrales en hombres con diabetes tipo 2, con una OR de 1,70 (IC 95%; 1,048–2,787;  $p < 0,05$ ) y una OR de 1,81 (IC 95%; 1,112–2,946;  $p < 0,05$ ), respectivamente, pero no en mujeres postmenopáusicas, sugiriendo que no solo está correlacionada con la densidad mineral ósea o el telopéptido urinario, sino que pueden ser marcadores útiles para establecer el riesgo de fracturas vertebrales en diabéticos tipo 2.

Estos hallazgos sugieren que la adiponectina sérica está envuelta en el metabolismo óseo y que los niveles hormonales pueden ser tan eficientes cómo la densidad mineral ósea en el establecimiento del riesgo de fracturas vertebrales en varones diabéticos (Kanazawa 2009<sup>b</sup>).

#### **1.5.4. Kanazawa (2009):**

Numerosas publicaciones han mostrado que la osteoporosis se asocia a enfermedades cardiovasculares e influencia en la mortalidad (Tankó 2005).

Las evidencias indican que estas enfermedades, consideradas como diferentes, comparten mecanismos fisiopatológicos comunes.

Diferentes estudios han demostrado que las proteínas asociadas al hueso como OC, osteopontina, osteoprotegerina y RANKL se encontraron en arterias arteroscleróticas sugiriendo que podían estar asociadas a enfermedades cardiovasculares (Bini 1999). Este es el primer estudio donde hay una asociación significativa entre marcadores de formación como OC y fosfatasa alcalina con parámetros de aterosclerosis.

El objetivo de este estudio era investigar la relación entre dos marcadores de formación ósea como son la OC sérica y la fosfatasa alcalina específica del hueso y el metabolismo de la glucosa, niveles totales de adiponectina sérica y de alto peso molecular, cantidad de masa grasa, así como parámetros de aterosclerosis en hombres y mujeres postmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2.

Se recogieron 179 varones y 149 mujeres, incluyendo datos radiográficos y bioquímicos. Se midieron el pulso de velocidad braquial y la íntima-media como parámetros de aterosclerosis.

El análisis de regresión múltiple ajustado a la edad, duración de diabetes mellitus, índice de masa corporal y creatinina mostró que la OC se correlacionaba negativamente y de forma significativa con la glucosa en ayunas, HbA1c, en ambos sexos y con el porcentaje de grasa, velocidad de pulso y medición de íntima, en varones. La OC se correlacionaba positivamente con la adiponectina total en mujeres.

Tras ajustar por tensión arterial sistólica (TAS), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL), Hb1Ac e Índice de Brinkmann, la OC se seguía correlacionando negativamente en varones, con el índice de pulso y la íntima media. Contrariamente, no se correlacionaba con el péptido C en ayunas ni con la fosfatasa alcalina, en varones y mujeres.



## 1.- INTRODUCCIÓN

Se concluyó que la OC sérica se asociaba con niveles de glucosa y de adiponectina total, masa grasa y parámetros de aterosclerosis en pacientes con DM tipo 2, sugiriendo que no solo es importante en metabolismo óseo sino también en el metabolismo graso y de la glucosa.

### 1.5.5. Kanazawa (2011):

Este estudio señala por primera vez, que la OC no carboxilada estaba asociada con la glucosa y el metabolismo graso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Aquí se investiga la relación entre la OC no carboxilada con otros marcadores de remodelado como la OC sérica, fosfatasa alcalina ósea específica, telopéptido urinario N-terminal del colágeno tipo I, frente a niveles séricos de glucosa, péptido C sérico en ayunas y adiponectina, así como la masa grasa.

Se reclutaron 180 hombres y 109 postmenopáusicas y se analizaron características bioquímicas y radiográficas. La masa ósea fue medida por rayos duales X (DXA) y tomografía axial computerizada (TAC).

En hombres, la OC no carboxilada se correlacionó negativamente con la grasa troncal y la ratio de grasa visceral/subcutánea medida por TAC, así como con glucosa en ayunas y HbA1c, de forma significativa y en postmenopáusicas también, pero en estas últimas no se encontró significación en el análisis de regresión múltiple. La fosfatasa alcalina, otro marcador de formación ósea, no se correlacionó con ninguna variable.

En conclusión, se encuentra que la OC no carboxilada y la ratio OC no carboxilada/OC se asociaba con la masa grasa visceral y niveles de adiponectina sérica, así como con glucosa plasmática en varones con diabetes mellitus tipo 2. Estos hallazgos confirman la reciente observación de que el metabolismo óseo y sus marcadores, OC y OC no carboxilada están vinculados a la glucosa y metabolismo graso.



### 1.5.6. **Kindblom (2009):**

El objetivo de este estudio era investigar la relación entre la osteocalcina plasmática y los parámetros que reflejan masa ósea y homeostasis de glucosa, en humanos.

Los niveles de OC plasmática en ayunas, glucosa, insulina sérica y lípidos fueron analizados en adultos mayores de  $75,3 \pm 3,2$  años de Gothenburgo. De los 1010 sujetos, 857 no tenían diabetes y 153 eran diabéticos.

Los diabéticos tenían menor OC de forma significativa que los no diabéticos. En ambos, los niveles de OC estaban inversamente relacionados con el IMC, masa grasa y glucosa en plasma, de forma significativa, mientras que no se asociaban con la altura o la masa no grasa. La OC plasmática explicaba una parte sustancial (6,3%) de la variación en plasma de la glucosa, mientras que se asociaba moderadamente con la insulina.

En una regresión múltiple lineal, los modelos ajustados por insulina sérica y masa grasa mostraron que la OC en plasma era una predictora negativa independiente de glucosa plasmática ( $p < 0,001$ ).



### 1.5.7. Fernández-Real (2009):

El objetivo era evaluar la OC circulante en asociación con la sensibilidad insulínica y la secreción de insulina en tres estudios diferentes de sujetos no diabéticos. Se realizó un estudio transversal de 149 hombres y dos estudios longitudinales, uno de 26 mujeres y otro de 9 hombres y 11 mujeres después de una pérdida de 7,3% y 16,8% de peso corporal y después de una pérdida de peso del 8,7%, complementada con ejercicio regular.

En el estudio transversal, la OC circulante se asociaba a la sensibilidad insulínica principalmente en pacientes delgados y con secreción de insulina, únicamente en pacientes delgados.

La pérdida del 16,8% pero no del 7,3% del peso, llevaba a un aumento de la OC circulante mientras que la pérdida del 8,7% más la realización de ejercicio llevaba a efectos más pronunciados en la concentración de OC sérica, que aumentaba en paralelo con la reducción de la masa grasa, sin cambiar la masa muscular de las piernas y presentando un aumento de la fuerza de las piernas.

Los niveles postintervención de OC sérica estaban asociados con la sensibilidad insulínica ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,03$ ) y los triglicéridos en ayunas ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,01$ ). El cambio en la masa visceral grasa era el que mejor predecía los cambios en la OC sérica una vez que la edad, el IMC y los cambios de sensibilidad insulínica fueron controlados.

La OC representa el vínculo perdido en la mejora inducida por el ejercicio en la sensibilidad insulínica. El ejercicio se piensa que actúa en el esqueleto produciendo tensión que es percibida por las células óseas. Observamos que cambios en la fuerza de las piernas se asociada con un cambio en la OC sérica. El ejercicio puede estimular un aumento de la secreción de OC por el hueso, que positivamente impacta en la secreción de insulina y la sensibilidad insulínica.

Estos hallazgos sugieren que la OC puede ser una reguladora activa de la sensibilidad insulínica por el hueso.



### **1.5.8. Pittas (2009):**

Numerosos estudios humanos han demostrado que la OC y otros marcadores de remodelado óseo son más bajos en pacientes con diabetes, lo que sugiere que estos pacientes presentan un menor remodelado.

Estos estudios son casos y controles con pocos participantes y algunas asociaciones pueden confundirse por la falta de ajuste por factores de riesgo importantes para la diabetes como el IMC, la actividad física, el tratamiento antidiabético con tiazolidinedionas, que afectan al remodelado o las variaciones en los niveles de OC con la edad, sexo, hábito tabáquico y actividad física.

El objetivo era examinar la asociación entre la concentración de OC y marcadores de fenotipo metabólico, en adultos mayores de 65 años.

En estudios transversales, se estimaron asociaciones de la OC y N telopéptido urinario con marcadores de fenotipo metabólico como glucosa plasmática en ayunas (resultado primario), insulina en ayunas, sensibilidad insulínica, proteína c reactiva (PCR), IL-6 y medidas de adiposidad como el IMC y grasa corporal (resultado secundario).

En el análisis transversal, la OC era inversamente proporcional a la glucosa en ayunas, insulina en ayunas, resistencia insulínica, PCR, IL-6, IMC y masa grasa, de forma estadísticamente significativa.

Los pacientes se dividieron en tertiles por OC sérica. La glucosa media fue de 97,1 mg/dl frente 104,8 mg/dl, en el más alto y más bajo tercil de OC con  $p < 0,01$ .

En el estudio prospectivo, la exposición a altas dosis de OC durante el seguimiento, se asoció de forma significativa con aumentos bajos de glucosa en ayunas a los 3 años. El N telopéptido no se asoció con ningún marcador de fenotipo metabólico.

Se encontró que la OC sérica predecía cambios en la glucosa plasmática en ayunas, que ocurría con el tiempo en individuos mayores.

Estos resultados son consistentes con los encontrados en animales que muestran una regulación recíproca entre el hueso y el metabolismo energético.



## 1.- INTRODUCCIÓN

Los hallazgos de que la glucemia y otros marcadores de fenotipo metabólico son más bajos en el tercil del medio, pero no en los más altos, confirman los resultados de los animales, donde el efecto de la OC en la expresión de insulina en cultivos, es mayor con altas concentraciones de OC, al igual que los marcadores de adiposidad mejoran en los tertiles más altos frente a los del segundo tercil, de acuerdo con los resultados de Ferron donde no hay umbral aparente en la expresión de adiponectina o un descenso de los depósitos de grasa por un aumento de la dosis de OC.

Para testar la hipótesis de la existencia de una asociación inversa de la diabetes con marcadores de remodelado óseo, se realizó una regresión multivariante con el telopéptido urinario y se vio que no se asociaba con marcadores de fenotipo metabólico, por lo que las medidas de remodelado óseo no actúan como factor de confusión en la asociación entre OC y este fenotipo.

### 1.5.9. Hwang (2009):

El objetivo de este estudio fue determinar si la OC estaba asociada o no con la mejoría de la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad y la secreción de insulina y si esta asociación era o no dependiente de los niveles de adiponectina en plasma.

Se reclutaron 429 sujetos con una edad media de 19-82 años. El test de tolerancia oral de glucosa fue validado contra el clamp euglucémico y se midieron leptina, OC y adiponectina. El resultado fue que los niveles de OC total en plasma, fueron significativamente diferentes entre los grupos de tolerancia normal de glucosa, prediabetes y diabetes.

Los niveles de glucosa, el modelo de homeostasis y la evaluación de los valores insulino resistencia variaban inversamente con los tertiles de OC y los índices de sensibilidad de insulina estaban aumentados con los tertiles. En este estudio los niveles de adiponectina en plasma eran, de forma estadísticamente significativa, diferentes a lo largo de los diferentes tertiles y estaban positivamente correlacionados con los índices que representan la sensibilidad insulínica.



Aunque el nivel de adiponectina de plasma estaba positivamente correlacionado con los niveles de OC, no había cambios en la asociación entre OC en plasma y la tolerancia de glucosa, secreción de insulina e índices de sensibilidad, tras ajustar por los niveles de adiponectina en plasma.

Los niveles de OC en plasma, basado en el análisis de regresión logística múltiple, estaban inversamente asociados con el desarrollo de DM tipo 2, independientemente, de la edad, sexo, IMC, glucosa en ayunas y niveles de adiponectina en plasma.

La conclusión es que los niveles de OC circulante se asocian con mejoría en la tolerancia de glucosa, secreción de insulina y sensibilidad, independientemente de niveles de adiponectina en plasma de humanos. Esto sugiere que el aumento de la sensibilidad mediada por la OC, puede no implicar el aumento de los genes adiponectina y sí otros mecanismos. Aunque autores como Shea dice que la asociación entre OC total y carboxilada con HOMA-IR puede depender parcialmente de la adiponectina, aunque no se puede explicar la discrepancia entre estudios (Shea 2009).

#### **1.5.10. Saleem (2010):**

En humanos, la OC se asocia inversamente con la resistencia insulínica medida por HOMA, la adiposidad, medida por el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa.

Se desconoce si la OC se asocia con adiponectina circulante y la presencia de síndrome metabólico. El síndrome metabólico se asocia 5 veces con el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y 2-3 veces con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Aquí se investigó si los niveles de OC se asociaban con medidas de insulino resistencia, niveles de adipoquina circulantes y presencia de síndrome metabólico.

Se midió OC en 1284 negros con una edad media de  $64 \pm 9$  años y un 71% de mujeres y 1209 hispánicos blancos con una edad de  $59 \pm 10$  años y un 57% de mujeres.



## 1.- INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico se definió por los criterios de ATP III. La prevalencia fue del 50% en negros y del 49% en blancos. En cada grupo étnico tras el ajuste por edad y sexo, los niveles de OC se correlacionaban inversamente con el IMC, glucosa e insulina en ayunas, HOMA, triglicéridos y leptina y positivamente con la adiponectina, con  $p < 0,001$  para cada variable.

En el análisis de regresión múltiple ajustado por edad, creatinina (Cr), sexo, tabaquismo y uso de estatinas y estrógenos. Los niveles de OC del cuartil más alto, comparado con el más bajo se asociaban con una OR más baja de tener síndrome metabólico; OR de 0,33 (IC 95%; 0,23-0,46;  $p < 0,05$ ) en negros y una OR de 0,43 (IC 95%; 0,31-0,63;  $p < 0,05$ ) en blancos.

Se concluyó que la OC estaba asociada con medidas de insulino resistencia, niveles de adiponectina y presencia de síndrome metabólico.

Pacientes en el tercer y cuarto cuartil de OC tenían menos presencia de síndrome metabólico, confirmando la asociación inversa entre OC y medidas de adiposidad y resistencia insulínica. Este estudio muestra el efecto de la OC en la masa grasa y la homeostasis de la glucosa.

Los niveles de OC se asocian con adiponectina, independientemente de factores confusores. Se confirma la existencia de una asociación inversa, entre la OC y el síndrome metabólico, entre participantes sin DM de ambas etnias.

A continuación se muestra una tabla resumen con los estudios clínicos más relevantes (tabla 5).

<b>Farooqi 2009</b>	Se describe la identificación de humanos con mutaciones en genes que codifican la leptina y la caracterización de los fenotipos clínicos asociados al déficit congénito de leptina que incluye hiperfagia, obesidad, hipogonadismo e inmunidad alterada.
<b>Vergnaud 1997</b>	La OC no carboxilada pero no la cantidad total de OC, predice el riesgo de fractura en la población general.
<b>Kanazawa 2009</b>	La adiponectina sérica está envuelta en el metabolismo óseo y los niveles hormonales pueden ser tan eficientes como la densidad mineral ósea en el establecimiento del riesgo de fracturas vertebrales, en varones diabéticos.
<b>Kanazawa 2009</b>	Este es el primer estudio donde hay una asociación significativa entre marcadores de formación, como OC y fosfatasa alcalina con parámetros de aterosclerosis.
<b>Kanazawa 2011</b>	Este estudio parece ser el primero en mostrar que no solo la OC sino la OC no carboxilada se asocia al metabolismo glucosa/lipídico en DM tipo 2.
<b>Kindblom 2009</b>	Aquí por primera vez en humanos, se muestra que OC en plasma está inversamente relacionada con la masa grasa y la glucosa en plasma.
<b>Fernández-Real 2009</b>	Hay pocos estudios que relacionen OC circulante en relación con la sensibilidad insulínica. Este sería el primer estudio que evaluaría la OC en asociación con sensibilidad a la insulina y el primer estudio que muestra los cambios en OC circulante inducido por el ejercicio en asociación con la grasa visceral, fuerza muscular y sensibilidad insulínica.
<b>Pittas 2009</b>	La OC se relaciona inversamente con marcadores de fenotipo metabólico.
<b>Hwang 2009</b>	Es el primer estudio que demuestra una asociación independiente de los niveles de adiponectina, entre la OC y la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad insulínica.
<b>Saleem 2010</b>	Este es el primer estudio en mostrar una asociación entre la OC y síndrome metabólico. También se asocia con medidas de insulino resistencia y niveles de adipoquinas.

Tabla 5. Estudios clínicos relevantes.





## 2. OBESIDAD. CONCEPTO. CRITERIOS Y CLASIFICACIÓN

### 2.1. CONCEPTO

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial consistente en un exceso de grasa procedente del desequilibrio existente entre la ingesta y el gasto energético y que origina, como consecuencia, un aumento de peso.

No hay que confundir el aumento de peso con obesidad, ya que existen enfermedades que cursan con un aumento de peso secundario a una retención hidrosalina, como en la cirrosis o insuficiencia cardíaca o los culturistas cuyo exceso de peso es a expensas de masa muscular.

Desde hace unos años, la obesidad representa un importante problema de salud pública en la mayor parte de los países desarrollados, en los que afecta a proporciones considerables de la población, con graves consecuencias para la salud (Aranceta 2005).

El grupo de Trabajo Internacional en Obesidad (IOTF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI, por las dimensiones adquiridas a lo largo de las últimas décadas: alta prevalencia, distribución mundial, evolución creciente, repercusión importante sobre las enfermedades crónicas, morbimortalidad, disminución de la calidad de vida y aumento del gasto sanitario (Aranceta 2005).

La OMS cifró en el año 2005, en más de 1600 millones el número de personas con sobrepeso en todo el mundo y la IOTF estima que el 2-3% de la población mundial entre 5 y 17 años presenta obesidad y los datos de obesidad y sobrepeso suman un 10% en todo el mundo (IOTF 2008).



## 2.- OBESIDAD

La prevalencia de unos países a otros es muy variable, estando por debajo del 5% en China, Japón y ciertos países de África y llegando a superar el 75% en otros como Samoa. En España, según el último estudio realizado en el año 2000, en población adulta entre 25 y 60 años, la prevalencia de sobrepeso era del 38,5% y la de obesidad del 14,5%, lo que significa que uno de cada dos adultos presenta un peso superior al recomendable (Aranceta 2005).

La OMS prevé que estas cifras continúen aumentando y se estima que, en el año 2015, 2300 millones de adultos tendrán sobrepeso y 700 millones serán obesos en todo el mundo. En el año 2030, el 60% de la población de la Unión Europea y el 100% de la población adulta americana, será obesa. En España, la población obesa masculina aumentará hasta el 33% y la femenina en el 37% (The European Health Report 2009).

Cada vez hay más evidencias sólidas que asocian la obesidad con un incremento del riesgo de padecer procesos crónicos, entre los que se encuentran las enfermedades cardiovasculares como disfunción endotelial, enfermedad coronaria, hipertensión, insuficiencia cardiaca, trombosis venosa profunda o varices. También, predispone al desarrollo de algunos tipos de cáncer como endometrio, mama y colon, así como diabetes mellitus, insulino resistencia, problemas osteoarticulares, enfermedades digestivas como litiasis vesicular o reflujo gastroesofágico, enfermedades respiratorias como apnea obstructiva del sueño o hipoventilación y enfermedades psicológicas (Sharma 2003).

El impacto económico de la obesidad sobre el gasto sanitario, teniendo en cuenta el coste directo de su tratamiento y los gastos indirectos que ocasiona, es muy elevado.



### 2.1.1. Criterios y clasificación

La obesidad se clasifica en función de tres características: etiología, distribución topográfica y dependiente del índice de masa corporal.

Según la etiología, la causa más frecuente de obesidad hasta en un 90%, es esencial. Existen otras causas de origen endocrinológico, hipotalámico, genético y farmacológico (Barbany 2002).

La distribución grasa puede ser superior, central o androide, que predomina en varones y produce un acúmulo en cara, tronco, cuello, región supraumbilical y abdominal profunda y la distribución ginecoide, también denominada inferior o periférica, es típica de mujeres y tiene preferencia por la región infraumbilical, glúteos, muslos y caderas (Barbany 2002).

Las sociedades científicas y los comités internacionales de expertos no recomiendan mediciones directas de grasa corporal para el diagnóstico y clasificación de la obesidad ya que la metodología no está al alcance en la práctica clínica.

Los Consensos de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) elaborados en 1995 y en el 2000, recomiendan el empleo de datos antropométricos para la clasificación corporal individual y colectiva. Por tanto, la OMS ha propuesto como método más aceptado para clasificar la adiposidad corporal, el índice de masa corporal corporal, desarrollado en estudios epidemiológicos realizados en la población adulta entre 20 y 70 años (World Health Organization 1995).

El Índice de Masa Corporal se calcula dividiendo el peso entre la talla al cuadrado ( $IMC = \text{peso [kg]} / \text{talla [m}^2\text{]}$ ) y se ha utilizado para clasificar a la población según su estado ponderal, estableciéndose los siguientes criterios (tabla 6 y 7) (World Health Organization 1995).

<b>OMS</b>	<b>Valores límites del IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III	>40

Tabla 6. Criterios para definir la obesidad en grados, según el IMC (OMS/WHO).



## 2.- OBESIDAD

SEEDO 2000	Valores límites del IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	>50

Tabla 7. Criterios para definir la obesidad en grados, según el IMC (SEEDO 2000).

Desde el punto de vista epidemiológico y clínico, en la población adulta, la obesidad se tipifica como la persona cuyo índice de masa corporal supera el valor de 30 Kg/m<sup>2</sup>.

Numerosos estudios han demostrado una correlación aceptable entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal. El cálculo del IMC es más exacto que la medida aislada del peso, en la estimación de la grasa corporal total. Presenta limitaciones como la sobrestimación del porcentaje de grasa en individuos musculosos (deportistas) o la infravaloración en sujetos con baja masa magra (ancianos). Además, la relación entre el IMC y grasa corporal no es la misma en distintas poblaciones. Sin embargo, debe señalarse que los estudios epidemiológicos que han demostrado la relación entre la obesidad y sus complicaciones, han utilizado fundamentalmente el IMC como principal medida (Arrizabalaga 2003).

En la población infantil y juvenil se establece de manera diferente. Se habla de obesidad cuando la relación entre el peso para la talla o la relación entre el peso para la edad o talla para la edad superan el percentil 97 de los valores de referencia. Para tipificar la obesidad infantil también puede utilizarse el valor del IMC para la edad, por encima del percentil 97 (Aranceta<sup>a</sup> 2003).



Aunque el IMC es un indicador de sobrepeso y obesidad válido y aceptado a nivel mundial y se usa en la mayoría de estudios epidemiológicos con este fin, no proporciona una medida directa de la grasa corporal ni precisa la existencia de obesidad central, que es la que se asocia con un mayor riesgo cardiovascular.

Para conocer el patrón de distribución de la grasa corporal, por su relación con el riesgo cardiovascular, se utilizan diferentes índices como el índice cintura-cadera (ICC), el perímetro abdominal o el diámetro sagital.

El índice cintura-cadera es aceptado como un buen indicador de obesidad central aunque no están claramente definidos los valores a partir de los cuales se observa un aumento del riesgo cardiovascular. Se ha sugerido que valores superiores al percentil 90 suponen un riesgo muy elevado para la salud.

De acuerdo con este criterio, estudios epidemiológicos transversales de diferentes comunidades autónomas españolas, sitúan este valor de riesgo para el ICC en  $> 1$  para los varones y  $> 0,90$  para las mujeres (valores referidos al percentil 90) (Aranceta 2003).

Algunos autores sugieren que la medición única de la circunferencia de la cintura tiene una buena correlación con la acumulación de la grasa perivisceral. Hay que tener en cuenta que es mejor utilizar referencias óseas, ya que en las obesidades graves el ombligo puede estar muy bajo. Aunque es un parámetro muy variable de unas poblaciones a otras y por tanto difícil de estandarizar, en algunos trabajos se ha observado que el riesgo de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad aumenta en los varones a partir de una circunferencia de cintura  $> 94$  centímetros (cm) y en las mujeres a partir de  $> 80$  cm y este riesgo está muy aumentado para los varones a partir de valores  $> 102$  cm y en las mujeres a partir de  $> 88$  cm (tabla 8).

La medición del diámetro sagital, que es la distancia sagital existente entre dos puntos, presenta muy buena correlación con la acumulación adiposa perivisceral medida por resonancia magnética nuclear (RMN) o TAC. Esta medida valora la distancia entre el ombligo y las vértebras L4-L5, con el paciente en decúbito supino. Valores superiores a 25 cm, suponen un riesgo.



## 2.- OBESIDAD

El empleo de impedanciometría tiene un interés complementario en la valoración antropométrica para la estimación de la composición corporal y el grado de adiposidad.

En función del porcentaje graso corporal, se definen como sujetos obesos aquellos que presentan porcentajes por encima del 25% en los varones y del 33% en las mujeres. Los valores comprendidos entre el 21 y el 25% en los varones y entre el 31 y el 33% en las mujeres, se consideran límites. Los valores normales son del orden del 12 al 20% en varones y del 20 al 30% en las mujeres (tabla 9).

	Valores límite	
	Varones	Mujeres
<b>Índice cintura-cadera (SEEDO)</b>	>1	> 0,90
<b>Índice cintura-cadera (OMS)</b>	>1	> 0,85
<b>Circunferencia cintura (SEEDO)</b>	> 95 cm > 102 cm	> 82 cm valores de riesgo > 90 cm riesgo elevado
<b>Circunferencia cintura. National Institutes of Health (NIH)</b>	>102 cm	> 88 cm valores de riesgo
<b>Diámetro sagital</b>	>25 cm	Valores de riesgo

Tabla 8 . Valores de riesgo según la distribución de la grasa corporal (datos antropométricos).

Porcentaje grasa corporal	Varones	Mujeres
Normopeso	12-20%	20-30%
Límite	21-25%	31-33%
Obesidad	>25%	>33%

Tabla 9 . Porcentaje de grasa corporal.



En el estudio de Rodríguez-Rodríguez, el peso, la talla y la circunferencia de la cintura fueron más elevados en varones que en mujeres, mientras que el porcentaje de grasa corporal fue mayor en las mujeres. Las diferencias en la composición corporal observada entre sexos se deben, principalmente, a la acción de las hormonas esteroideas que son responsables del dimorfismo sexual que se desarrolla en la pubertad y se mantiene durante el resto de la vida (Rodríguez-Rodríguez 2011).

En este estudio, la prevalencia de sobrepeso y obesidad estudio fue del 34,2% y del 13,6%, respectivamente, situando a España en una posición intermedia. La obesidad predominante es la de tipo I, mientras que solo un 0,2% de casos tienen obesidad mórbida, dato que contrasta con el 5,7% registrado en la población adulta americana.

En cuanto a la relación cintura/altura, el 42,7% de la población estudiada presenta valores elevados, lo que significa que casi la mitad de la población presenta obesidad abdominal y riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.

A la vista de estos resultados, podemos concluir que la población española se encuentra en una situación alarmante con respecto al padecimiento de sobrepeso y obesidad, no solo por las elevadas cifras de IMC y obesidad central, medida tanto por la circunferencia de la cintura como por la relación cintura/talla y grasa corporal encontrados, sino porque, además, más de la mitad de la población presenta riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular al presentar circunferencias de cintura y relaciones cintura/talla elevadas.



### 2.2. OBESIDAD Y RIESGO VASCULAR

La obesidad refleja el acúmulo de triglicéridos en los depósitos grasos que lleva a una hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. El exceso del tejido adiposo tiene un impacto en todos los órganos y sistemas. Se asocia con numerosas complicaciones metabólicas y cardiovasculares y constituye un problema importante de salud pública y una de las principales causas de muerte prematura y morbilidad.

La obesidad es el factor de riesgo clave para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, después del consumo de tabaco. En 1988, la American Heart Association (AHA) reclasificó la obesidad como un factor de riesgo mayor modificable para la enfermedad coronaria (Eckel 1998).

La obesidad se acompaña de un riesgo cardiovascular elevado por la coexistencia de otros factores de riesgo, particularmente, dislipemia, hipertensión, insulinoresistencia y diabetes. De hecho, estos factores de riesgo están íntimamente ligados a un exceso de tejido adiposo y más específicamente, a una distribución corporal del mismo.

Actualmente, se considera a la obesidad, per se, un factor de riesgo cardiovascular independientemente asociado a la hipertensión arterial (HTA), dislipemia y diabetes.

El riesgo metabólico y cardiovascular está más estrechamente relacionado a la obesidad central que a la periférica. Esto fue sugerido en 1947 por el físico francés Jean Vague y más recientemente en diferentes estudios, donde muestran que un aumento de la prevalencia de la obesidad y la acumulación de tejido visceral, está claramente relacionado con riesgo elevado de diabetes y complicaciones cardiovasculares, a través de un síndrome metabólico aterogénico.

La obesidad visceral se caracteriza por un aumento de la circunferencia de la cintura y su medida es mejor indicador de riesgo vascular que el índice de masa corporal (Sharma 2003). Este es el motivo por el que adquiere especial trascendencia clínica la medida, no solo de la cuantía total de la grasa corporal, sino de su distribución, ya que tal distribución tiene más impacto en el riesgo cardiovascular que la obesidad por sí misma (Aranceta<sup>b</sup> 2003).



La obesidad visceral se asocia con HTA, hiperfiltración renal, aumento de respuesta inflamatoria, factores protrombóticos, disfunción endotelial y alteraciones lipídicas (figura 20). Todos estos factores contribuyen a desarrollar una enfermedad cardiovascular y un daño orgánico en pacientes obesos.

Hay numerosas evidencias del papel del tejido adiposo en el desarrollo de un estado inflamatorio sistémico que contribuye a la vasculopatía asociada a la obesidad y al riesgo cardiovascular. La hipertrofia de adipocitos y células estromales dentro del tejido adiposo aumenta la inflamación sistémica, mediada por numerosos mecanismos no del todo bien conocidos.

Se piensa que la inflamación sistémica se genera a través de una inflamación ateromatosa local y no parece ser una mera secuela de la aterogénesis, sino que parece ser un contribuyente importante.

Los mediadores circulantes de inflamación son adipoquinas, hormonas y citoquinas que participan en el mecanismo de daño vascular y cambios ateromatosos.

Muchas de estas proteínas inflamatorias son secretadas desde los adipocitos y se alteran o disrregulan como consecuencia de la obesidad, de manera que las mismas adipoquinas pueden tener diversos efectos (figura 21). Por ejemplo: la IL-6, a nivel local, interrumpe la señalización en los hepatocitos y células grasas y regula el acúmulo intramiocárdico de lípidos a un grado que sirve como agente cardioprotector, mientras que a nivel sistémico, participa en la patogénesis de la diabetes mellitus.

El grado crónico de baja inflamación asociada a la obesidad, así como la enfermedad cardiovascular vinculada a esta última, se refleja por la presencia de niveles elevados de marcadores de inflamación sistémica como miembros de las cascadas de coagulación o de la proteína C reactiva (PCR), que es producida en el hígado y estimulada por la IL-6 y cuyos niveles en plasma se correlacionan con el índice de adiposidad visceral, masa grasa y disminuye con la reducción de peso. La PCR no solo constituye un marcador de riesgo vascular, también parece tener efecto directo dentro del sistema cardiovascular promoviendo la angiogénesis o trombosis y su elevación se asocia a factores de riesgo de infarto como obesidad, DM o angor.

La obesidad se acompaña de un aumento en la expresión de receptores de adhesión seguido de una infiltración del tejido por macrófagos, que pasa del 10-15% al 60% y que constituyen hasta un 40% de todas las células dentro del tejido adiposo. Es una importante fuente de citoquinas proinflamatorias como el el TNF-alfa, IL-1, IL-6 o la proteína quimioattractante de monocitos 1 (MCP-1 o CCL2) que contribuye al estado proinflamatorio sistémico, actuando sobre la resistencia insulínica y aumentando la vascularización del tejido adiposo que promueve la obesidad y recluta células inflamatorias.

El tejido adiposo es, por tanto, un órgano endocrino que secreta un número de factores que contribuyen a una inflamación sistémica y vascular. Estos factores, denominados adipocinas, regulan directa o indirectamente un número de procesos que contribuyen a la aterosclerosis, incluido la hipertensión, disfunción endotelial, insulino resistencia y remodelado vascular.

La supresión de las cascadas inflamatorias de señalización en adipocitos se erige como una nueva diana terapéutica a considerar en el área de enfermedad cardiovascular (Berg 2005).

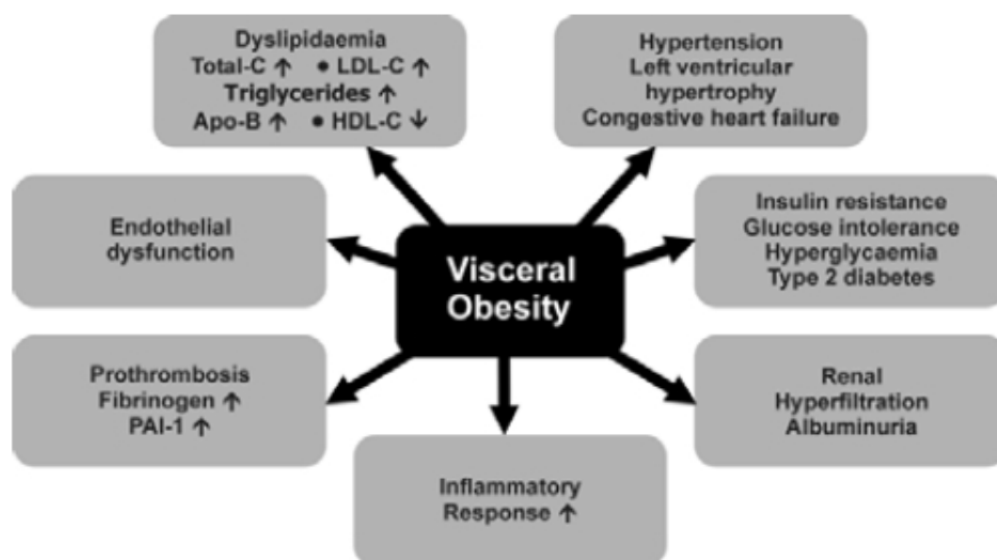
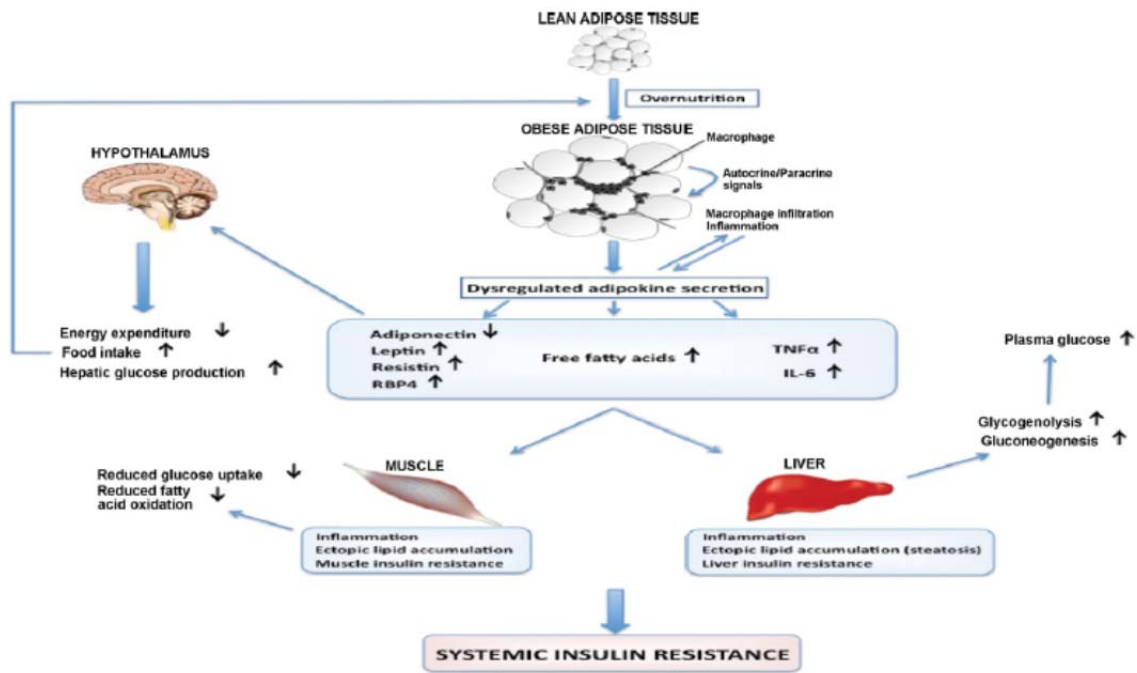


Figura 20 - Factores que contribuyen al riesgo cardiovascular en la obesidad visceral. Sharma 2002.





La obesidad induce cambios en la secreción de adipocinas y el desarrollo de insulino resistencia. La expansión del tejido adiposo en la obesidad, lleva a un aumento de infiltración de macrófagos e inflamación con producción mayor de citoquinas proinflamatorias como TNF- alfa e IL- 6. Esto se acompañaba por un aumento de liberación de ácidos grasos y la disregulación de la secreción de leptina, adiponectina, resistina, retinol (RBP4). Todos estos adipocitos y macrófagos pueden actuar de modo autocrino y paracrino para exacerbar la inflamación del tejido adiposo. A nivel sistémico, la secreción alterada de adipocinas puede llevar a un aumento de la ingesta de comida y a una reducción del gasto energético, a través del hipotálamo y a descender en el músculo e hígado la sensibilidad insulínica, a través de mejorar el depósito ectópico de lípidos y la inflamación.

Figura 21 - Obesidad, alteración en la secreción de adipocinas e insulino resistencia. Galic 2010.



### **2.2.1. El tejido adiposo es mediador de inflamación e inmunidad innata**

La masa grasa media la inmunidad innata, señalizando la cascada que induce péptidos antibacterianos y otros mecanismos de defensa. Sustituye al hígado, ya que, inicialmente, se pensó que este era el principal mediador inmunitario por ser el lugar donde se producían los reactantes de fase aguda.

Los macrófagos son piezas cruciales en la inflamación ya que tienen propiedades antiinflamatorias intrínsecas. Los adipocitos son sensibles a los agentes infecciosos y a las señales de inflamación mediadas por citoquinas, activando señales de transducción inflamatorias en respuesta a esto e induciendo la expresión y secreción de reactantes y mediadores como: TNF-alfa, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), IL-1, IL-6, interleucina 8 (IL-8), interleucina 10 (IL-10), interleucina 15 (IL-15), haptoglobina, factores B y D, complemento C3 (C3), factor de crecimiento hepático, prostaglandina E2 (PGE2), leptina, adiponectina o resistina. Algunos tienen actividad autocrina y paracrina y otros efectos sistémicos.

La contribución del tejido adiposo a la inflamación durante las infecciones agudas, hizo pensar si esta respuesta fisiológica a la infección podía estar alterada por la obesidad.

En ratones alimentados con dieta grasa, la ganancia de peso se asocia con inducción de vías inflamatorias. La inducción de mRNA de transcritores inflamatorios en el tejido adiposo, origina en adipocitos o macrófagos circundantes, que no solo contribuyan a la salida local inflamatoria sino que sinérgicamente puedan estimular la actividad inflamatoria del otro. Además de mRNA, hay otras moléculas como IL-6, TNF-alfa, PAI, angiotensinógeno, C3 y otras citoquinas inflamatorias que están elevadas en obesos, por lo que el tejido adiposo no solo es un órgano inmune o inflamatorio sino que proporciona la primera evidencia de un vínculo entre obesidad e inflamación sistémica (Berg 2005).



En 1985, se vio una correlación positiva entre masa grasa y el recuento de leucocitos periféricos. Desde entonces, se ha intentado correlacionar el índice de masa corporal con el aumento de proteínas inflamatorias circulantes como PCR, IL-6, PAI, P selectina, molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), fibrinógeno o angiotensinógeno.

La inflamación sistémica observada en la obesidad es indudable y deriva no solo del tejido adiposo sino de otros tejidos inflamatorios como el hígado. Uno de los mejores ejemplos es la PCR cuya regulación en el hígado es realizada por la IL-6 que deriva del tejido graso visceral, a través de porta. Los adipocitos y el tejido adiposo tienen un impacto importante en la producción de PCR por otros tejidos (Berg 2005).

La pérdida de peso mediante dieta, cirugía o liposucción se asocia con un descenso de marcadores de inflamación como IL-6, PCR, activador del plasminógeno 1 (PAI-1), TNF-alfa, P selectina, o VCAM-1.

#### **2.2.1.1. Inflamación sistémica y asociación con riesgo cardiovascular aumentado**

Se ha demostrado la presencia de inflamación sistémica antes de cualquier evidencia de infarto agudo de miocardio. Esto fue interpretado como que había una respuesta inflamatoria en el desarrollo del daño vascular ateromatoso. Una explicación es que la inflamación causaba aterosclerosis, en lugar de ser un resultado de ello.

Este hecho, se observa en pacientes con enfermedades inflamatorias que tienen un aumento del riesgo cardiovascular y de aterosclerosis acelerada a edades jóvenes, como en el lupus eritematoso sistémico (LES) o en la artritis reumatoide (AR), al igual que existe una inflamación sistémica en infecciones no tratadas como una infección periodontal y esto se correlaciona con un aumento de riesgo cardiovascular (Berg 2005).



La obesidad contribuye al riesgo cardiovascular por todos los mecanismos de vasculopatía coronaria como la aterosclerosis, la hipercolesterolemia, la hipercoagulabilidad, la disfunción plaquetaria, la resistencia insulínica, la DM tipo 2 y el síndrome metabólico. Estos contribuyentes están ligados en comorbilidades recíprocas con factores circulantes que median conexiones entre los diferentes estados. La mayoría de estos mediadores participan en la inflamación sistémica y el tejido adiposo es la mayor fuente de ellos o regula la expresión de estos factores en otros tejidos (Berg 2005).

### **2.2.2. Obesidad y Angiogénesis**

La angiogénesis es importante en el crecimiento tumoral y en la aterogénesis. Se requieren vasos para la formación de la placa proporcionando oxígeno y nutrientes, pero también células inflamatorias.

Los depósitos de grasa se caracterizan por una expansión de la red capilar y el tejido blanco adiposo tiene muchos factores angiogénicos como IL-6, IL-8 MCP-1, leptina, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento endotelial vascular. La neoangiogénesis es más pronunciada en el tejido adiposo perivascular que en el subcutáneo.

El tejido adiposo blanco perivascular produce mucha angiogenina que promueve la invasión y proliferación de células endoteliales y sirve de adhesión molecular. Los adipocitos primarios perivasculares inducen la formación de capilares, de manera que la secreción de factores proangiogénicos por el tejido blanco perivascular, parece ser suficiente para inducir la angiogénesis en estructuras adyacentes.



### **2.2.3. Obesidad y Estrés oxidativo**

La obesidad aumenta el estrés oxidativo, el cual, juega un papel importante en la reactividad de tono vascular. Parece que el tejido adiposo perivascular tiene un efecto mecánico en los vasos, mejorando la contractilidad arterial en respuesta a estimulaciones perivasculares nerviosas, a través de la producción de superóxido.

El angiotensinógeno y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) alteran el tono vascular y están aumentados en la obesidad. La angiotensina II (AT II) produce vasoconstricción, MCP-1, moléculas intracelulares y vasculares de adhesión, además de interactuar con el metabolismo del óxido nítrico, aumentando la formación de radicales libres que producen daño tisular.

Los obesos jóvenes tienen un aumento de rigidez vascular que mejora con la pérdida de peso y parece estar relacionada con depósitos periadventiciales y una sobreactividad simpática.



### 2.2.4. Obesidad y Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico es un factor de riesgo cardiovascular que se caracteriza por presentar, aparte de obesidad abdominal, resistencia insulínica, hipertensión, dislipemia aterogénica y un estado protrombótico y proinflamatorio.

Las evidencias han demostrado que la distribución del tejido adiposo lleva a un aumento del riesgo cardiovascular, como bien se observa en este síndrome metabólico, donde aparte del aumento de masa visceral, la segunda característica fundamental es la inflamación sistémica, tal y como demuestra la elevación de los valores de PCR.

Las alteraciones metabólicas previamente señaladas en este apartado, se pueden encontrar en enfermos con exceso de tejido graso intraabdominal, aún sin poder ser catalogados como obesos.

Este perfil metabólico de riesgo cardiovascular en sujetos sin exceso de peso, pero “metabólicamente” obesos, se acompaña de una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, al igual que la persona clínicamente obesa. Este fenómeno permite afirmar que el principal nexo de unión entre la obesidad y la arteriosclerosis es el síndrome plurimetabólico que se desarrolla en el paciente con exceso de peso, especialmente, cuando el depósito de tejido graso es intraabdominal.

### **2.2.5. Obesidad e Hipertensión**

El exceso de peso se ha asociado a tensión arterial elevada de forma persistente en afroamericanos y caucasianos, así como en asiáticos (Must 1999; Kannel 1993).

Diversos estudios han determinado que hombres y mujeres con un índice de masa corporal de  $26 \text{ Kg/m}^2$ , tienen de 2 a 3 veces más de riesgo de HTA que los grupos más delgados y el riesgo es mayor si el IMC es igual o superior a  $29 \text{ Kg/m}^2$  (Willet 1999).

La prevalencia de hipertensión arterial en los obesos puede llegar a ser del 25-50% y el riesgo de padecerla se correlaciona bien con el grado de exceso de peso, aunque los mecanismos patogénicos no están claramente determinados. Los estudios han demostrado que ganar peso aumenta la presión arterial y perder peso descende sus niveles. Se ha determinado que 1 Kilogramo (Kg) produce una pérdida de 1 milímetro de mercurio (mmHg) en la presión sistólica y 0,5 mmHg en la diastólica. Pérdidas de 5-10 Kg pueden restaurar la tensión a niveles normales, en un determinado número de pacientes (Anderson 2001).

Los enfermos obesos con hipertensión arterial tienen valores elevados de insulinemia y su insulinemia basal se correlaciona muy bien con la elevación de la presión arterial. Además, el descenso en la insulinemia que se puede observar tras un régimen dietético o la práctica regular de ejercicio físico, se correlaciona mejor con el descenso en la presión arterial que con las variaciones en el peso corporal. Todo ello obliga a considerar que la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia desempeñan un papel preponderante en la génesis de la hipertensión arterial que acompaña a la obesidad (Aranceta 2003<sup>b</sup>).

Fisiopatológicamente, se produce un aumento del sistema nervioso simpático, retención de sodio y agua, hiperinsulinemia, resistencia insulínica, anomalías renales y más recientemente, hiperleptinemia, en la hipertensión relacionada con la obesidad (Hall 2000; Mark 1999).



### 2.2.6. Obesidad e Insuficiencia cardiaca

En el estudio de Framingham Heart se observó que la obesidad y el sobrepeso son factores independientes para el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Previamente, se había evidenciado que la obesidad producía un aumento de la masa ventricular izquierda, independientemente de la tensión arterial, con un empeoramiento del llenado ventricular, disfunciones diastólicas, así como la propensión a disrritmias, sobre todo en aquellos con obesidad, hipertensión y anormalidades electrocardiográficas en la aurícula izquierda.

El riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca era del 34% en pacientes con un IMC entre 25-29 Kg/m<sup>2</sup> y del 104% con un IMC por encima de 30 Kg/m<sup>2</sup>, en comparación con individuos con un IMC entre 18,5- 24,9 Kg/m<sup>2</sup>. El riesgo de insuficiencia cardiaca en la población obesa era de un 8,8% en hombres y del 14% en mujeres (Kenchiah 2002; Alpert 1995).

En la obesidad hay una contractilidad reducida precoz y por tanto, es predictora de insuficiencia cardiaca clínica (Lavie 2003). En pacientes con disfunción sistólica cardiaca severa hay una relación inversa con la obesidad, el IMC y el pronóstico. La pérdida de peso disminuye la tensión arterial, la precarga, la postarga, el estímulo simpático y mejora el tamaño ventricular, la función diastólica y sistólica. Pérdidas de peso de más de 6 Kg se asocia con una mayor supervivencia.



### **2.2.7. Obesidad y Enfermedad aterosclerótica**

La forma más común de enfermedad coronaria es la aterosclerosis. El sobrepeso y la obesidad son un factor mayor independiente de enfermedad arterial coronaria.

La aterosclerosis es una enfermedad heterogénea y se considera un estado de inflamación crónica con acúmulo de leucocitos y proliferación de células musculares y neo-angiogénesis dentro de la pared vascular. Parece que el tejido adiposo blanco contribuye a la aterosclerosis asociada a la obesidad y el aumento de inflamación acelera la aterogénesis (Thalman 2007).

La arteriosclerosis es frecuente en obesos, como consecuencia, en parte, de las anomalías lipídicas que se detallarán más adelante. El incremento de las lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas que se observa en la obesidad visceral, junto con el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad facilitado por la hipertrigliceridemia, crean las condiciones metabólicas generales apropiadas para el desarrollo del proceso aterógeno.

En mujeres premenopáusicas y en varones, se ha podido comprobar que los obesos muestran una mayor oxidación de partículas lipoproteicas como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDL. También, se ha observado una correlación significativa entre fenómenos oxidativos e índice de masa corporal, índice cintura-cadera, valores de lípidos y ácidos grasos libres.

La mayor tendencia a la oxidación de las LDL en el obeso cobra, además, una especial trascendencia al considerar que este es un fenómeno que ocurre en los obesos aún con cifras normales de LDL. Esto podría explicar, al menos en parte, la asociación entre la obesidad normolipémica y el desarrollo de la placa ateromatosa (Aranceta<sup>b</sup> 2003).

Numerosas evidencias determinan que la obesidad es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis coronaria, ligada a eventos como el infarto agudo de miocardio.



## 2.- OBESIDAD

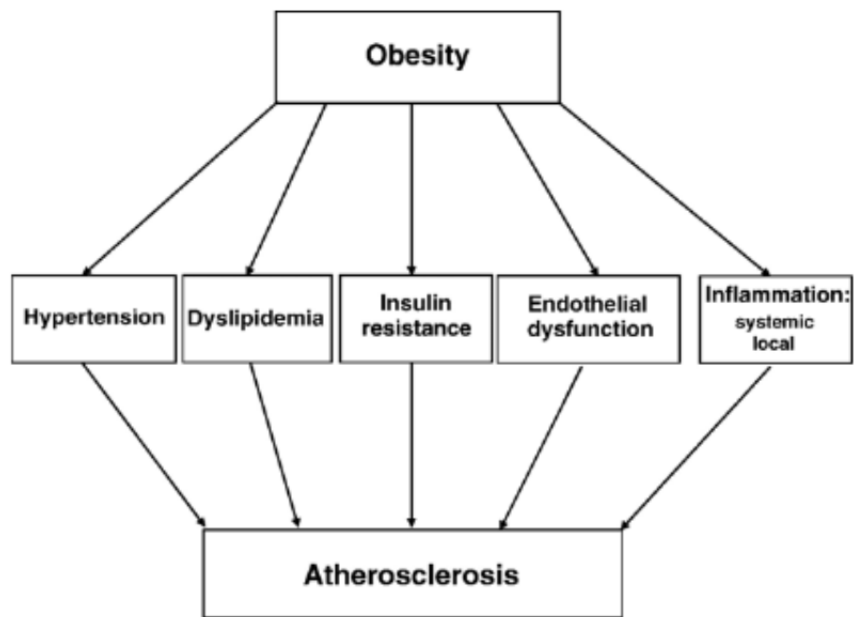
El riesgo aumentado es, en parte, por la asociación a otras patologías como la hipertensión, diabetes y dislipemia (figura 22). El resto del riesgo puede ser atribuible al aumento de citoquinas inflamatorias con alteraciones de la coagulación y riesgo de trombosis, ya que la obesidad produce un aumento de la masa adiposa y de su actividad secretora (Anderson 2001; Garrison 1985; Manson 1995).

El tejido adiposo visceral perivascular produce moléculas claves en la inflamación y quimiotaxis de leucocitos al endotelio que contribuyen a la aterosclerosis e hipertensión asociada con la obesidad como: TNF-alfa, factor de necrosis tumoral beta (TNF-beta), IL-8, IL-6, IL-1, el antagonista del receptor del IL-1 (IL-1Ra), MCP-1 o quimiocina ligando 5 (CCL5 o RANTES).

La producción local de metaloproteínas aumenta la neovascularización que aporta nutrientes y oxígeno necesarios para la formación de la placa y para mantener la inflamación. MCP-1 e IL-10 estimulan la migración y proliferación de células musculares lisas. Finalmente, AT II y TNF-alfa con la producción local de especies reactivas de oxígeno contribuyen a disminuir la disponibilidad de NO que lleva a una vasoconstricción y a una resistencia insulínica que origina, finalmente, la aterosclerosis (Thalmann 2007).

En una revisión de 11 estudios, se ha encontrado un riesgo relativo (RR) de 2,71 para mujeres obesas de presentar enfermedad arterial coronaria y de 2,8 para hombres obesos (Eckel 1998).

Diferentes estudios permiten determinar el aumento de riesgo coronario en pacientes con ganancia de peso. Una ganancia de más de 15 Kg se asoció con un aumento del riesgo coronario del 46% en varones y del 85% en mujeres (Sharma 2003).



Relación entre la obesidad y el desarrollo de aterosclerosis. La obesidad se asocia con hipertensión, dislipemia, insulino resistencia, disfunción endotelial e inflamación y todas ellas están ligadas a la aterosclerosis.

**Figura 22 - Relación entre obesidad y desarrollo de aterosclerosis. Thalmann 2007.**



### 2.2.8. Obesidad y Diabetes mellitus

En recientes estudios se ha determinado que la prevalencia de diabetes mellitus en el año 2050, afectará a 48 millones en Estados Unidos de América (EE:UU), lo que constituye un 12% de la población, como consecuencia del aumento de obesidad y sobrepeso.

En EE:UU, el 55% de la población tiene sobrepeso, el 20% son obesos y el 7,3% tiene diabetes reconocida y probablemente, un 2,7% tengan diabetes no reconocida (Field 2001).

En estudios prospectivos se ha determinado que un individuo con un IMC de 30 Kg/m<sup>2</sup> tiene 20 veces más de riesgo de desarrollar DM que los controles con un IMC por debajo de 24,9 Kg/m<sup>2</sup>. Las pérdidas de peso, incluso las más modestas, reducen la incidencia de diabetes hasta un 58%, tal y como se determina en un estudio finlandés (Tuomilehto 2001).

La diabetes se considera un equivalente de riesgo ateroscлерótico, aumentando el riesgo de aterosclerosis en 3-4 veces por la progresión de la insulino resistencia a síndrome metabólico y por la disfunción endotelial con progresiva inflamación, trombosis y oxidación de la pared de los vasos de la estría grasa.

A lo ya señalado, en cuanto a la gran agregación de factores patogénicos para la arteriosclerosis que se acumulan en el obeso, la coexistencia del trastorno del metabolismo hidrocarbonado supone la suma de otros factores añadidos que se podrían resumir en: anomalías en las cifras y composición de las lipoproteínas, desarrollo de hipertensión arterial, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, glucosilación de proteínas en el plasma y la pared arterial, glucosilación y oxidación de las LDL, estado procoagulante con hiperagregabilidad plaquetaria, hipercoagulabilidad o hipofibrinólisis, disfunción endotelial y existencia de concentraciones plasmáticas elevadas de factores mitógenos (TNF-alfa) para células musculares lisas.



Aunque conocemos que el grado y duración de la diabetes mellitus son los factores más determinantes de la aparición de macrovasculopatía, la presencia de todos estos fenómenos condiciona un proceso de ateromatosis acelerada. La hipertensión arterial es aún más prevalente en el obeso que además tiene diabetes. La combinación de insulinoresistencia e hiperinsulinemia compensadora predispone a la aparición de cardiopatía isquémica.

En el proceso de aterosclerosis acelerada y de trombosis hay otros factores que pueden desempeñar un papel importante como son las alteraciones en la función endotelial, con la consiguiente modificación del tono vasomotor y de los factores de riesgo relacionados con la hemostasia como el aumento de fibrinógeno, el incremento de la agregabilidad plaquetaria e hipofibrinólisis por aumento de PAI-1 y frecuentemente, de lipoproteína a (Lp(a)).

En relación con los factores de riesgo para la arteriosclerosis relacionados con la hemostasia, no solo el desarrollo de una diabetes en el obeso puede modificarlos. La obesidad, en sí misma, puede acompañarse de tasas plasmáticas elevadas de PAI-1. De hecho, las concentraciones de PAI-1 en obesos diabéticos y no diabéticos son 4-5 veces superiores a las encontradas en un grupo control. Tales concentraciones de PAI-1 descienden en plasma al mismo tiempo que lo hacen los ácidos grasos libres tras la infusión de insulina y esto tiene lugar tanto en el obeso diabético como en el no diabético, lo que significa que la resistencia a la insulina y su efecto antilipolítico pueden intervenir en la elevación de los valores de PAI-1. Se ha sugerido que, previamente, el origen del incremento del PAI-1 puede ser el aumento del tejido adiposo. Lo cierto es que la obesidad predispone a una fibrinólisis atenuada atribuible a estas elevaciones del principal inhibidor fisiológico de la fibrinólisis endógena. Este hecho puede ser un promotor de la enfermedad macrovascular al desequilibrar el balance trombosis-trombólisis hacia la trombosis (Aranceta 2003<sup>b</sup>).



## 2.- OBESIDAD

Hay una fuerte asociación entre adipocinas, disfunción endotelial y prevención de diabetes, a través de modificaciones del estilo de vida. El tratamiento con ligandos insulino sensibilizantes como PPAR gamma disminuye la PCR, leptina, PAI o TNF-alfa y aumenta la adiponectina circulante mejorando la disfunción endotelial.

La adiponectina se correlaciona positivamente con la sensibilidad insulínica y suprime la gluconeogénesis, aumentando la oxidación de ácidos grasos y reduce el acúmulo de triglicéridos en el hígado, además de que niveles bajos se asocian con disfunción endotelial, que es el primer parámetro de aterosclerosis.



### **2.2.9. Obesidad y Dislipemia**

Las anomalías lipídicas más prevalentes en el obeso son la hipertrigliceridemia y el descenso de los valores de cHDL en ayunas. Las tasas de colesterol total y de cLDL pueden estar discretamente elevadas, pero la de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (Apo B) está incrementada.

Se aprecia, además, un aumento de moléculas LDL pequeñas y densas, de la relación colesterol total/cHDL, de la hiperlipemia posprandial y hay un incremento de la oxidación de lipoproteínas, aunque pueden observarse diferencias entre pacientes. También, se observan otras alteraciones como una escasa respuesta antilipolítica a la insulina en el tejido adiposo visceral, elevación de la tasa de ácidos grasos libres portales y sistémicos, hiperinsulinemia e insulinoresistencia, disminución de la captación hepática de insulina, aumento en la síntesis de VLDL, disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa plasmática y muscular, elevación de la actividad de la trigliceridolipasa hepática y alteración en la secreción de glucocorticoides e hiperuricemia.

Las razones principales que explican la heterogeneidad metabólica apreciada en los obesos hiperlipémicos, dependen de la cantidad de grasa total y de la distribución corporal de la misma.

La dislipemia es mayor en la obesidad de predominio visceral que en la no visceral. Se ha comprobado que la cantidad de grasa visceral, medida por tomografía computarizada, se correlaciona significativamente con la concentración de glucosa plasmática a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa y que esta correlación es independiente de la grasa corporal total. Del mismo modo, la cuantía de grasa visceral está en correlación con el área bajo la curva de glucosa (Aranceta 2003<sup>b</sup>).



## 2.- OBESIDAD

En la actualidad, hay evidencias para afirmar que las alteraciones del perfil lipoproteico observadas en personas con obesidad visceral, se deben a las alteraciones de la homeostasis de la glucosa y de la insulina. Al comparar dos grupos de mujeres obesas de igual edad y con el mismo porcentaje de grasa corporal pero con diferente cuantía de grasa visceral, frente a otro de mujeres delgadas, se observa que las obesas con poca grasa visceral muestran una tolerancia normal a la glucosa y un aumento discreto en los valores de insulina, mientras que las que tienen abundante grasa abdominal desarrollan un significativo deterioro de la tolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia y resistencia insulínica.

Además, con el sobrepeso y obesidad se producen irregularidades en los lípidos que afectan al riesgo de mortalidad y morbilidad en adultos y el riesgo es mayor si tienen aterosclerosis confirmada o más de tres factores de riesgo vascular.

Sin embargo, algunos sujetos insulinoresistentes no son obesos y por ello, se piensa que la insulinoresistencia puede desarrollarse tanto por factores genéticos como ambientales, en respuesta a la acumulación de la grasa abdominal. El grado de sensibilidad a la insulina, según la técnica del clamp de glucosa, se correlaciona con las lipoproteínas plasmáticas (Aranceta 2003<sup>b</sup>). Estos cambios son iguales en varones y mujeres que presentan el mismo contenido en grasa visceral, desapareciendo las conocidas diferencias entre sexos.



## 2.3. TEJIDO ADIPOSO Y HUESO

La obesidad y la osteoporosis son dos problemas de salud que han aumentado su prevalencia en los últimos años y se asocian con una significativa morbilidad y mortalidad.

La mayor parte de la densidad mineral ósea se adquiere entre los 12 y 18 años y una parte fundamental de este proceso lo constituye la convergencia de factores ambientales y hormonales que interactúan con los factores genéticos, que influyen en un 60-80% de la variación de la masa ósea, estimulando la formación ósea.

A partir de la quinta y sexta década, hay una pérdida de masa en la que se acelera la activación de osteoclastos y empeora la función de los osteoblastos, por lo que existe un delicado balance entre la resorción y la formación ósea y cualquier alteración puede reducir la masa ósea o alterar la arquitectura (Rosen 2009; Consensus 1991; Riggs 1998; Raisz 2005; Genant 1999; Cooper 1996).

Recientemente, se ha determinado la conexión entre el hueso y la grasa, a nivel clínico y molecular, a partir de modelos en ratones con anorexia nerviosa. La anorexia es una enfermedad psiquiátrica que afecta al remodelado óseo por alteraciones en los esteroides sexuales y en la liberación de adipoquinas y donde se objetivan los mecanismos de adquisición y mantenimiento de la masa ósea, el uso de energía y la masa grasa, a través de una regulación por parte del sistema nervioso central, localizada en el hipotálamo (Rosen 2009).

Existen numerosas similitudes entre la osteoporosis y la obesidad, las cuales, son fundamentales para entender el vínculo existente entre ambos órganos. El primer vínculo es que los osteoblastos y los adipocitos proceden de un precursor común de la médula ósea, que son las células madres mesenquimales y sus destinos, aunque no son excluyentes, están vinculados y comparten una variedad de factores comunes, de manera que agentes que inhiben la adipogénesis estimulan la diferenciación osteoblástica y al revés.



## 2.- OBESIDAD

En segundo lugar, el hipotálamo, como ya se ha descrito de forma amplia previamente, regula el remodelado óseo y también la distribución grasa. Además, ambas patologías se ven influenciadas por factores genéticos, hormonales y ambientales, algunos de los cuales se solapan y se ven afectadas por la edad, de manera que con el paso del tiempo, aumenta la incidencia de osteoporosis y la adiposidad en la médula ósea.

El tercer punto es, que desde hace muchas décadas, se ha pensado que la obesidad protege frente a la osteoporosis, en cuanto al riesgo de fracturas durante y después de la menopausia (Zhao 2007; Ricci 2001; Grinspoon 2000). Sin embargo, la obesidad y la osteoporosis pueden coexistir y hay evidencias de que la infiltración grasa puede ser no ideal para el funcionamiento de la unidad del remodelado óseo, donde el exceso de grasa visceral parece contribuir a la pérdida de masa ósea.

Otros mecanismos que participan en esta relación entre grasa y masa ósea son: la intensa conversión de andrógenos en estrógenos en el tejido adiposo, menores niveles de globulina que une hormonas sexuales que hace que haya más hormonas libres, aumento de leptina y de IGF-1, hiperinsulinemia y la variedad de moléculas activas secretadas por los adipocitos como resistina, adiponectina, IL-6 o la secreción de hormonas activas sobre el hueso que derivan del páncreas como insulina, amilina o preptina, además del sexo, edad y etnia.

Todos estos elementos forman un mecanismo complejo de regulación asociado a factores genéticos y a la actividad del sistema nervioso y endocrino.

La osteoporosis y la obesidad están asociadas a un aumento del estrés oxidativo y a la producción de citoquinas proinflamatorias que promueven la actividad osteoclástica y la resorción, modificando la vía de RANKL y RANKL/OPG. La excesiva secreción de leptina y/o descenso de adiponectina puede afectar directamente, a la formación ósea o, indirectamente, afectar a la resorción ósea por el aumento de la producción de citoquinas (Cao 2011).

Finalmente, hay que mencionar que la ingesta de dieta grasa que, a menudo causa obesidad, interfieren la absorción intestinal de calcio por lo que disminuye su biodisponibilidad para la formación ósea y los ácidos grasos libres pueden formar jabones de calcio insolubles que contribuyen a esta baja absorción de calcio.



Las intervenciones médicas o de los factores ambientales también proporcionan evidencias de que hay una correlación inversa entre la masa grasa y masa ósea. Por ejemplo: el ejercicio aumenta la masa ósea y reduce la masa grasa o el calcio de la leche que ingerimos en nuestra dieta aumenta la masa ósea en la pubertad y puede promover la pérdida de grasa o peso, aunque es necesario confirmar esto último.

Por otro lado, parece que la distribución de la grasa puede influenciar también en la masa ósea, independientemente de la cantidad total de masa grasa, existiendo una relación positiva entre la cantidad de grasa abdominal medida por TAC o RMN y el ratio de circunferencia cintura/cadera y asociándose significativamente a un descenso de masa ósea (Tarquini 1997).

Las evidencias actuales apuntan que la obesidad puede ser perjudicial para la salud del hueso, a pesar de los efectos positivos de la carga mecánica originados por el aumento de peso. Por lo tanto, el descenso de masa ósea asociada a la obesidad puede ser debido al aumento de la adipogénesis en la médula, a expensas de la osteoblastogénesis o a un aumento de la osteoclastogénesis por la producción alterada de citoquinas proinflamatorias y/o a la absorción reducida de calcio por una baja ingesta en dietas grasas.

Los hallazgos diferentes obtenidos en los estudios sobre el efecto de la grasa en la masa ósea, pueden ser parcialmente atribuidos a la diferencia en los estudios relacionadas con la etnia, sexo, talla, población, diseño y análisis de los estudios o si la masa ósea se ha ajustado por el IMC total, indicando que la selección de covariables influye en el resultado de los estudios.

El conocimiento de la relación existente en ambas enfermedades puede ayudar a encontrar dianas moleculares terapéuticas que puedan aumentar la osteoblastogénesis mientras se inhibe la adipogénesis o desciende la osteoclastogénesis.



### **2.3.1. Anorexia nerviosa. Modelo de estudio para la conexión de hueso, grasa y cerebro**

Las anormalidades del metabolismo graso asociado con estados clínicos de sobrenutrición o malnutrición permiten establecer la conexión entre el tejido óseo, el tejido adiposo y el sistema nervioso central.

La anorexia afecta a un 1% de mujeres jóvenes y se caracteriza por un estado de hambre inducida que disminuye la masa grasa, masa muscular y produce un hipogonadismo hipogonadotrópico y alteraciones de funciones vitales. Dentro de los mecanismos de adaptación que afectan al metabolismo graso y a la masa ósea, se incluye la hipercortisolemia y la resistencia a la hormona de crecimiento.

Los pacientes con anorexia tienen tres veces más riesgo de padecer una fractura y se observa una pérdida de masa ósea con una resorción ósea aumentada y, paradójicamente, se produce un aumento de masa grasa en la médula. La pérdida de masa muscular y grasa contribuye a este fenómeno y los estrógenos, que son un inhibidor de la resorción mediado por osteoclastos, actúan de mediadores que vinculan la presencia de masa ósea baja y la anorexia.

En la desnutrición, se suprime la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que origina un hipogonadismo y por tanto un déficit de estrógenos. La severidad de la pérdida de masa ósea, en comparación con las vistas en otras pacientes amenorreicas y la falta de mejoría con el tratamiento con estrógenos, implica la existencia de otros factores nutricionales como el factor de crecimiento insulínico tipo 1. Existe una resistencia a la GH con niveles elevados de GH y un descenso en IGF-1.

La hipercortisolemia ocurre en la anorexia y la pérdida de la ritmicidad nocturna determina bajos niveles de masa grasa e insulina, suprime la formación ósea y aumenta la adiposidad en la médula que contribuye a la menor masa ósea.

En la patogenia de este proceso también participa la inflamación sistémica y la reducción en los niveles de leptina. Aunque existe una reducción de la señalización central de leptina que aumentaría la masa ósea, es probable



que estos pacientes sean hipersensibles a leptina, un fenómeno que puede ser contrario al efecto positivo que esta hormona tiene en la masa ósea (Zaidi 2012).

El mayor predictor de restauración de masa ósea es la ganancia del peso. En un estudio durante la ganancia de peso, se objetivó un aumento del 0,6% de masa ósea en la cadera. La recuperación de la función ovárica es la pieza clave (Bachrach 1991). Las medidas bioquímicas indican que los pacientes aumentan la formación ósea con la ganancia de peso, pero solo cuando hay una adecuada producción de estrógenos.

En resumen, los componentes esqueléticos en esta enfermedad están directamente relacionados con cambios en la composición corporal y en el metabolismo energético, por eso, es importante valorar en estas enfermedades el estatus óseo (Rosen 2009).

### **2.3.2. Origen común para células adiposas y células óseas**

La médula ósea contiene elementos trabeculares en el esqueleto y está compuesta por células estromales pluripotenciales, células rojas, células blancas, plaquetas y sus progenitores. Están regulados por mecanismos endocrinos, paracrinos y autocrinos y se diferencia en un linaje u otro según su modo de activación.

La unidad de remodelado óseo está compuesta por osteoblastos, osteoclastos y osteocitos y se encuentra próximo a elementos estromales de la médula y de los suplementos microvasculares.

Los osteoclastos se originan de precursores hematopoyéticos en la circulación y médula, mientras que los osteoblastos derivan de células madres mesenquimales.

La diferenciación de estas dos líneas celulares es coordinada durante la fase activa del remodelado, en parte, porque las células madres mesenquimales son fuente de una variedad de citoquinas que influyen en la diferenciación osteoclástica. Los macrófagos y sus precursores monocíticos llegan a ser osteoclastos por la influencia de dos citoquinas derivadas del estroma que son GM-CSF y RANKL.



## 2.- OBESIDAD

Es sabido que los osteoblastos y los adipocitos se originan de células madre mesenquimales comunes de la médula ósea, en el nicho de la médula (Bianco 2011) (figura 23). La diferenciación de estas células en uno de los dos linajes durante el proceso de osteoblastogénesis o adipogénesis se realiza con igual probabilidad y el balance de la diferenciación en uno u otro linaje, depende de numerosas vías.

La asignación de células madre a la formación de osteoblastos, se acelera después de que se produce un daño al esqueleto y durante la fase de crecimiento. Runx2 y osterix, son factores óseos de transcripción específicos requeridos para este proceso. En el lado contrario, la entrada de células estromales al linaje graso ocurre, a través de la activación de PPAR gamma por ácidos grasos endógenos o ligandos exógenos.

Hasta hace poco, la especificación de la célula madre fue considerado como exclusivo con un linaje u otro, sin embargo, parece que el cambio de células madre en uno u otro linaje puede no ser mutuamente excluyentes y los determinante genéticos son importantes en estados fisiológicos y patológicos.

Hay dos ejemplos que explican esta teoría. El primer ejemplo es que las tiazolidinedionas, que activan al factor PPAR gamma, mejoran la sensibilidad insulínica, promueven la entrada al linaje adiposo y aumentan la adiposidad de la médula a expensas del esqueleto, donde las células adiposas de la médula pueden coexistir con osteoblastos. La activación de PPAR gamma con un agonista parcial no causa pérdida de hueso trabecular, a pesar del aumento sustancial en el número de adipocitos de médula ósea (Lazarenko 2007). El segundo ejemplo es que los glucocorticoides mejoran la adipogénesis en la médula a expensas de la diferenciación osteoblástica y producen osteoporosis de forma más rápida cuando la masa grasa mejora, sobre todo en los depósitos centrales.

El tratamiento con TZD al igual que con los glucocorticoides, originan un descenso de la formación ósea por un cambio del equilibrio medular hacia la diferenciación adipocítica, con un aumento de la adiposidad de médula ósea. Las células estromales de pacientes postmenopáusicas osteoporóticas expresan más diferenciación adipocítica que aquellas con masa ósea normal y no solo la grasa en la médula puede suprimir la resorción sino que secretan células inflamatorias capaces de reclutar osteoclastos. Además, con la edad se

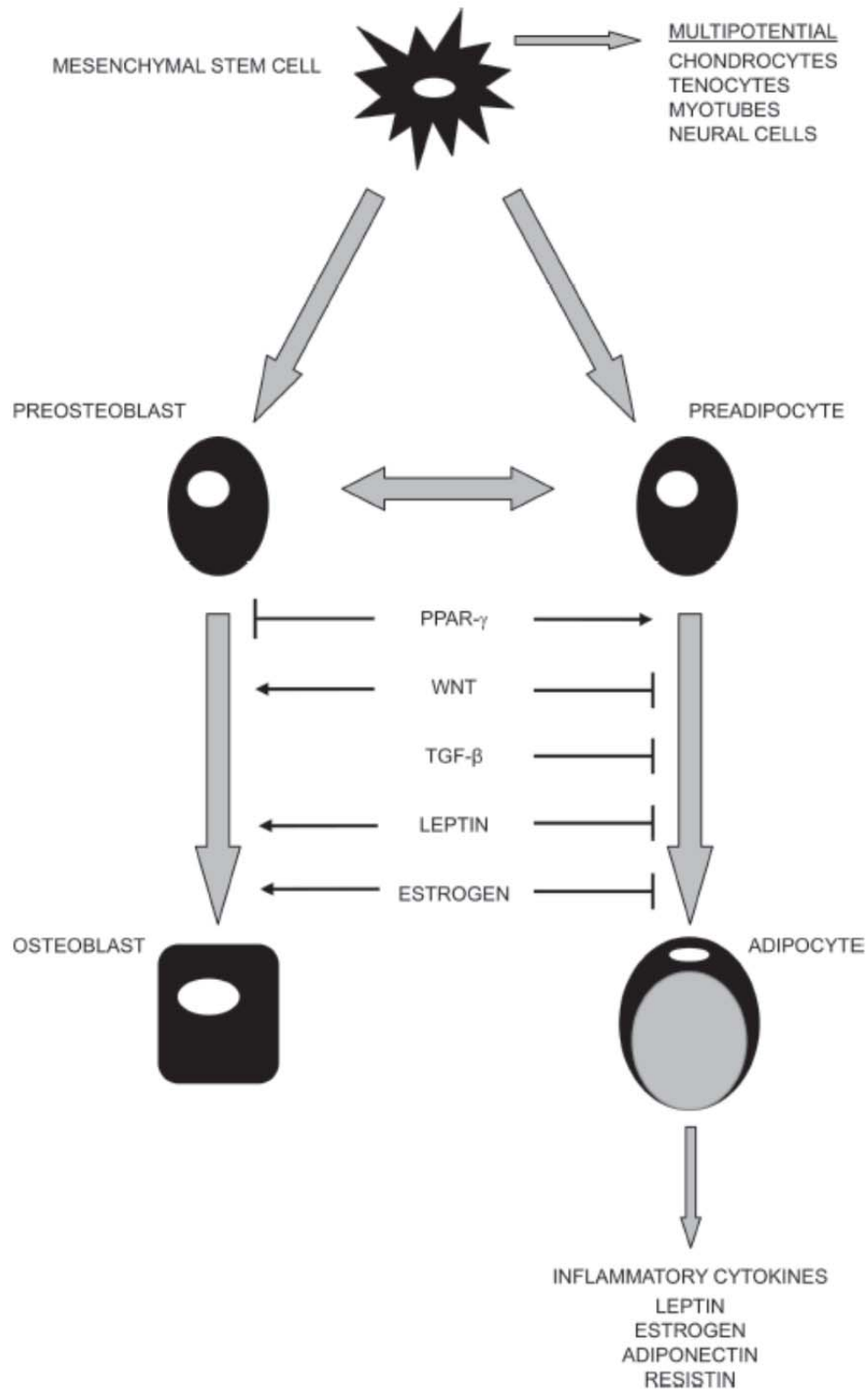


produce un aumento de adiposidad en la médula ósea que contribuye a un defecto en la osteoblastogénesis (Rosen 2004). El aumento de grasa en la médula ósea puede ser detectado por resonancia magnética y asociarse a riesgo de fractura.

Los mecanismos de control mayores sobre la asignación del linaje de las células madres, permanecen todavía sin definir. La manipulación farmacológica de las células madres podría cambiar uno u otro linaje.

Los estrógenos juegan un papel importante como se ve en modelos de ratas ooforectomizadas, que tienen mayor infiltración grasa. Estas células tienen más aromatasa que permiten convertir testosterona a estrona o estradiol. La presencia de grasa no significa que los precursores de los osteoblastos se vean forzados a la vía adipocítica. Hay células que están predeterminadas a ser osteoblastos bajo cualquier circunstancia o ambiente y nichos que son permisivo para la entrada en cualquier linaje (Rosen 2004).

Si existe una comunicación bidireccional entre adipocitos y osteoblastos, es concebible que algunas células estromales pudieran llegar a ser adipocitos para proporcionar una fuente de energía para la diferenciación de células estromales en los osteoblastos. Un ejemplo de coexistencia de adipogénesis y osteoblastogénesis, se encuentra en ratones sin Ebf1 (early B cell factor 1) que tenían un fondo genético mezclado con aumento de masa ósea y formación ósea incluso aunque su médula tenía un exceso de adipocitos (Horowitz 2007).



Factores comunes en la diferenciación de osteoblastos y adipocitos. Se originan de un precursor común mesenquimal. El balance de su diferenciación se determina por diferentes factores comunes como PPAR gamma, Wnt, TGF-beta, leptina y estrógenos. Los adipocitos secretan una variedad de péptidos bioactivos como estrógenos, resistina, leptina, adiponectina y citoquinas inflamatorias. Algunos de estos péptidos afecta a la homeostasis energética y puede estar envuelta en el metabolismo óseo.

**Figura 23 - Factores comunes en la diferenciación de osteoblastos y adipocitos. Zhao 2007.**





### **2.3.3. Osteoblastos y diferenciación adipocítica**

Los hallazgos actuales sobre el esqueleto y la diferenciación del tejido adiposo en la médula, aportan una relación negativa entre ambas. Por ejemplo: PPAR gamma favorece la diferenciación de células mesenquimales en adipocitos sobre los osteoblastos, mientras que la señalización de la vía Wnt inhibe la adipogénesis y promueve la osteogénesis. Basado en esto, hay una relación inversa denominada de sube y baja.

La relación entre el esqueleto y el tejido adiposo está limitada por el microambiente de la médula, de manera que el efecto de la masa grasa sobre el hueso puede ser sitio-específico, es decir, su capacidad osteogénica varía según el sitio anatómico.

Al igual que las células mesenquimales de la médula ósea, las células estromales derivadas del tejido adiposo tienen potencial osteogénico. Las células del tejido visceral tienen más potencial osteogénico que las del tejido subcutáneo y se asocian con más morbilidad, quizás por mayor expresión de glucocorticoides e IL-6 y menos leptina y adiponectina en el tejido visceral.

#### **2.3.3.1. Vía PPAR gamma**

PPAR gamma es la llave de inicio de la adipogénesis. Regula negativamente el desarrollo de los osteoblastos y la formación ósea y positivamente la diferenciación adipocítica en la médula (Moerman 2004).

En ratones heterocigotos para PPAR gamma, la masa ósea es alta y los marcadores de diferenciación de los osteoblastos están aumentados (Kawaguchi 2005).

Mutaciones en PPAR gamma se asocian con una alteración del balance entre el hueso y la grasa en la médula. En los sujetos con edad avanzada, el tamaño del depósito visceral y subcutáneo desciende, mientras que los depósitos grasos aumentan en la médula.



## 2.- OBESIDAD

El descenso en el tamaño del depósito graso se asocia con un descenso de los factores de transcripción CCAAT/C/EBPalfa y de PPAR gamma. La expresión de factores de transcripción específicos de adipocitos se ve aumentada en la médula vieja, en comparación con la adulta y esta alteración en la producción lleva a la desdiferenciación de células mesenquimales no adiposas en adipocitos, que contribuye al acúmulo de lípidos fuera del tejido adiposo como en la médula.

Este efecto de PPAR gamma en el hueso y en la obesidad, sugiere que los antagonistas PPAR gamma pueden ser beneficiosos para la pérdida ósea relacionada con la edad y el aumento de la adiposidad medular (Zhao 2007). La inactivación genética o farmacológica de PPAR gamma reprime la adipogénesis pero estimula la osteoblastogénesis (Shockley 2009).

### 2.3.3.2. Vía Wnt

La señalización de Wnt es importante porque inhibe la adipogénesis y mejora la osteogénesis (Ross 2002). El efecto inhibitorio es mediado, en parte, por la beta-catenina que inhibe selectivamente la expresión de los genes diana de PPAR gamma.

El receptor de lipoproteína de baja densidad relacionado con la proteína 5 (LRP5), actúa como correceptor de Wnt y Wnt afecta a la formación ósea, a través de este. Los ratones sin LRP5 tienen un fenotipo osteoporótico pero también se han encontrado que mutaciones puntuales de LRP5 pueden mejorar la masa ósea.



### 2.3.3.3. Vía TGF-beta

La tercera vía es la de TGF-beta que se presenta en niveles altos en el hueso e inhibe la diferenciación adipocítica. En los osteoblastos, los efectos de TGF-beta en la proliferación y diferenciación varían según el medio extracelular y el estado de diferenciación en el tiempo de exposición.

TGF-beta estimula de forma precoz la diferenciación osteoblástica y la proliferación, al tiempo que inhibe la diferenciación terminal. La señalización interacciona con la vía PPAR gamma, inhibe la expresión en células de médula humana y disminuye los genes diana de PPAR gamma. Además, mejora la expresión de Wnt y de su correceptor estabilizando la catenina e induce cambios en la diferenciación de condrocitos e inhibe la diferenciación adipocítica.

Estas tres vías contribuyen a la diferenciación en otros linajes mesenquimales además de a adipocitos y osteoblastos. Esto es complejo y requiere más estudios (Zhao 2007).

### **2.3.4. Vínculo entre peso, densidad mineral ósea y osteoporosis**

Desde hace mucho tiempo, ha estado presente la teoría clínica de que las mujeres obesas no tienen osteoporosis y que por tanto la obesidad puede proteger frente a esta enfermedad. Esta hipótesis está cambiando en los últimos tiempos (Reid 1992<sup>a</sup>).

La función principal del esqueleto es proporcionar un soporte rígido protector y facilitar la función de los tejidos blandos, por lo que la fuerza del esqueleto debería estar relacionada con la masa del tejido blando, de manera que si todos los individuos tuvieran el mismo tamaño de esqueleto, independientemente de su peso corporal, algunas personas tendrían huesos inadecuados para realizar sus tareas y otros tendrían un esqueleto más pesado de lo que necesitan. Las variaciones en la masa grasa de un individuo, pueden doblar la carga que el esqueleto puede sobrellevar, de manera que tiene que haber una regulación de la densidad mineral ósea, en función de la masa grasa, porque sino las fracturas serían muy comunes en pacientes obesos (Reid 2008).



## 2.- OBESIDAD

Por tanto, es esperable que si la masa grasa impacta en el hueso, esta debe modular la actividad de las células óseas, tal y como se evidencia en algunos estudios, donde se ha hallado una relación inversa existente entre el IMC y la actividad de los osteoclastos en mujeres postmenopáusicas y donde ocurre un aumento de la resorción ósea con la pérdida de peso (Reid 2008).

La mayoría de estudios epidemiológicos han mostrado la existencia de una interacción entre la adiposidad y el hueso, pero no está tan claro si la masa grasa tiene efecto en el hueso. Estas inconsistencias están complicadas por la naturaleza de la relación compleja y porque la mayoría de estudios son transversales entre las dos variables, necesitando estudios con mayor potencia y tamaño muestral (Zhao 2008).

La densidad mineral ósea es el parámetro que se utiliza más aceptado para determinar el riesgo de fractura. Numerosos estudios han establecido una relación entre el peso elevado o un IMC elevado con densidad mineral ósea elevada y han determinado, también una relación entre el IMC y el riesgo de fractura (De Laet 2005), de manera que, IMC altos protegen frente a la osteoporosis y el riesgo de fracturas (Felson 1993; Reid 1992<sup>a</sup>).

En el lado opuesto, el peso bajo y la pérdida de este, se asocia a un descenso en la densidad mineral y se han constituido como un factor de riesgo de osteoporosis (Cummings 1995) y de deformidad vertebral (Johnell 1997).

En el estudio de Ensrud de fracturas osteoporóticas, las mujeres con el IMC en el cuartil más bajo doblaban el riesgo de fractura. La masa grasa y la masa magra establecidas por impedancia eléctrica, contribuían igualmente a este efecto. Las mujeres con el tamaño corporal más pequeño tenían más riesgo por lo que la composición o el tamaño corporal podrían predecir el riesgo de fractura, además de la medida de peso corporal total (Ensrud 1997).

Los estudios también han mostrado que la masa grasa, un componente del peso corporal total, tiene un efecto beneficioso aumentando la masa ósea (Reid 1992, 2002 y 2008).

Lau objetiva que los sujetos con mayor deformidad vertebral tenían, no solo una menor densidad mineral ósea, sino también menor masa grasa y peso corporal, de manera que la masa grasa, por sí sola, puede ser un factor de riesgo significativo de fractura de cadera (Lau 2000).



La relación entre obesidad y osteoporosis se ha centrado en la correlación entre IMC/Peso y masa ósea, aceptándose que es el aumento de la carga mecánica lo que contribuye al aumento de masa ósea. El problema es que esta relación entre IMC y masa ósea no implica necesariamente una correlación, per se, entre obesidad y osteoporosis, porque es el exceso de masa grasa más que el peso, lo que define la obesidad.

La mayoría de estudios ha usado la masa grasa para establecer una correlación entre obesidad y masa ósea, pero no se ha ajustado por los efectos de la carga mecánica. Por esto, la relación entre ambos puede estar sesgada por este efecto. Para ver cual es la correlación exacta es necesario controlar el efecto de la carga mecánica en el análisis (Reid 2002).

Reid recomienda que la masa grasa no se debiera ajustar al peso por la potencial colinealidad de las dos variables (Reid 2010). Zhao publica los resultados de su investigación y concluye que hay una relación negativa entre la masa grasa y la masa ósea, cuando se retira el efecto mecánico, con la importante implicación de que los tratamientos que reduzcan obesidad pueden proteger frente a osteoporosis (Zhao 2007).

Cauley realizó un estudio donde se observó que la masa central grasa se asociaba a la densidad mineral ósea, tras ajustar por la carga mecánica, intentando evitar colinealidad de las dos variables. Las diferencias entre el efecto del tamaño ajustado al peso de la masa abdominal y la masa grasa total es llamativa. La masa abdominal es metabólicamente más activa y produce adipocinas así como un mayor flujo de ácidos grasos al hígado, vía portal, lo que lleva a una insulina resistencia, que es la que aumenta el riesgo de fractura. Otro segundo mecanismo de la asociación negativa, es la producción de moléculas proinflamatorias sobre todo por la grasa visceral que se asocian con el riesgo de fractura (Cauley 2007).

En contra a estos hallazgos, otros grupos promulgan que la excesiva masa grasa no protege frente al descenso de masa ósea (Janicka 2007), pudiendo tener un efecto negativo sobre el hueso (Zhao 2007; Hsu 2006; Goulding 2001) y se ha visto que el aumento de masa abdominal grasa se asocia con menor densidad mineral (Goulding 2000) y con riesgo de fractura (Nguyen 2005).



## 2.- OBESIDAD

En un estudio de mujeres postmenopáusicas con fracturas por trauma de baja intensidad, se encontró una prevalencia del 28% de obesidad, aunque la mayoría tenía una densidad mineral ósea normal (Premaor 2010). Estos resultados eran similares a otras investigaciones entre obesidad y fractura en otras localizaciones como tobillo, fémur, vértebras o húmero. Una limitación es que la mayoría de los estudios tenían un tamaño muestral pequeño o eran estudios transversales.

Compston diseñó el estudio GLOW (Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women) que estudió 60393 mujeres. Se observó que la obesidad no protegía frente a la osteoporosis y que confería más riesgo de fractura de tobillo y de la parte alta de la pierna (Compston 2011).

En un estudio español de mujeres de más de 50 años, la asociación entre el IMC y fractura fue sitio-dependiente, en comparación con mujeres con peso normal y peso disminuido. Las mujeres con sobrepeso tenían al menos el 25% riesgo de fractura de cadera menos y las obesas un 40% menos. La fractura de pelvis se reducía en un 20 y 40% con el sobrepeso y la obesidad, respectivamente. Sin embargo, el riesgo de fractura proximal del fémur era un 30% mayor en mujeres obesas, en comparación con aquellas con peso normal o peso por debajo del normal. Además, aunque la incidencia de fractura aumentaba con la edad en todas las categorías de IMC, las mujeres obesas con fracturas de cadera, columna y pelvis, eran más jóvenes.

Esta diferencia de sitios de fractura se ha visto en otros estudios como el de Gnudi (Gnudi 2009), que también demostró un mayor riesgo de fractura proximal de húmero y menor riesgo de fractura de cadera. Esto contrasta con el riesgo reducido de fractura de cadera, en las mujeres obesas postmenopáusicas, lo que posiblemente refleje diferentes distribuciones de la grasa en mujeres y hombres obesos (Hsu 2006).



Las razones por las que hay esta diferencia anatómico-específica no son del todo conocidas. Aunque a veces la densidad mineral ósea en obesos con fractura es normal o con límites para valores osteopénicos, las fracturas de los sujetos obesos exhiben características de fragilidad. Sin embargo, al comparar con el obeso equivalente sin fractura, se observa que tienen menor densidad mineral ósea. También, se ha visto una menor cortical volumétrica, comparado con sujetos de menor peso, como resultado de un aumento de la PTH o la menopausia precoz en obesas. Otro factor contribuyente puede ser el hecho de que la obesidad se asocia con un aumento del riesgo de caída y una movilidad alterada que puede reducir el efecto protector normal y que junto con el aumento de peso, puede aumentar el impacto de la caída. La movilidad reducida de los obesos hace que caigan con más probabilidad hacia atrás que de lado o hacia delante, de ahí la explicación de que se fracture la parte superior de brazo y la cadera. El aumento de tejido blando almohadillado protege zonas como la pelvis, aunque en otros sitios aumenta el riesgo como en el tobillo o en las vértebras. Otro elemento a considerar es que pueden tener peor estado general y una mayor morbilidad, comparado con obesos sin fractura (Prieto-Alhambra 2012).

Dimitri también debate si el exceso de grasa tiene efecto protector o no. En los niños obesos parece que la grasa puede ser perjudicial durante la adolescencia, en la que hay un crecimiento óseo rápido. La grasa induce alteraciones hormonales y citoquinas durante el crecimiento que pueden alterar el hueso, aumentando la incidencia de fractura durante la adolescencia.

Contrariamente, en adultos se minimiza la pérdida de hueso ya que parece que los depósitos grasos sitio-específicos pueden ejercer diferentes efecto en el hueso. La grasa visceral es patogénica y la grasa subcutánea protectora que hace que varíe el sitio de fractura, protegiendo a la cadera y las vértebras de este riesgo pero no el húmero y el tobillo. Entender el efecto de la masa grasa durante el crecimiento y adolescencia precoz es importante, (Dimitri 2012) sin embargo, la obesidad origina alteraciones del metabolismo fosfocálcico e implica una dieta alterada y una menor exposición solar, lo que hace que sea controvertido (Holecki 2010).



## 2.- OBESIDAD

Esta relación negativa podría estar en relación con los factores comunes que comparten el hueso y grasa y es consistente con el hecho de que derivan del mismo progenitor. Esto implica que una persona puede ganar masa ósea sin ganar peso y que se puede actuar sobre estilo de vida o usar fármacos para protegerse de ambas enfermedades. Por ejemplo, en la menopausia que hay una pérdida de peso y un aumento de masa grasa y descenso de masa no grasa, el tratamiento sustitutivo atenúa esta pérdida y revierte la obesidad. La leptina, en niños con déficit de ella, aumenta la masa ósea y hace que pierdan peso como consecuencia de la pérdida de grasa (Farooqi 2002).

Hay controversia sobre la importancia de los componentes graso y magro en la densidad mineral. La mayor densidad mineral observada en pacientes con mayor índice de masa corporal parece ser debido al efecto de la carga del peso en la masa grasa corporal y masa corporal magra. La masa magra influye en el hueso, a través del músculo, mediante el ejercicio. En postmenopáusicas hay una relación positiva, posiblemente por los niveles elevados de estrógenos.

Los factores que se asocian con la distribución grasa son los mismos que se asocian con la densidad mineral ósea como: edad, herencia, sexo, menopausia, actividad física, consumo de alcohol y tabaco, hormonas como esteroides, glucocorticoides, hormona de crecimiento, insulina, leptina y adiponectina.

Sin embargo, los estudios son contradictorios. Es conocido que las mujeres obesas perimenopáusicas tienen mayor densidad mineral, comparado con mujeres de peso normal y al evaluar los marcadores de remodelado óseo, muestran una tasa más lenta de metabolismo y adicionalmente, el tejido adiposo protege frente a las fracturas de fémur proximal probablemente por el aumento de insulina, niveles bajos de hormona globulina ligadora de hormonas sexuales o niveles elevados de esteroides libres (Holecki 2006). Sin embargo, otros autores no confirman el efecto protector, a raíz de la observación de aumento de fracturas en niños con alto contenido en grasa (Goulding 2001). Otros indican que la menopausia supone un aumento de la pérdida ósea y un aumento de la masa grasa (Zhao 2007).





La mayoría de datos indica que el tejido adiposo ejerce un efecto en el remodelado y aumenta la masa ósea.

#### 2.3.4.1. Carga mecánica

Uno de los mecanismos principales propuestos para explicar la relación entre grasa y masa ósea es el estrés que supone la carga mecánica y que tiene que soportar el esqueleto, sobre todo la cortical, para acomodarse a esa sobrecarga.

Entre el 27-38% del total del peso es atribuible a la masa grasa por lo que estas fuerzas gravitatorias asociadas al aumento de masa grasa, no son suficientes para explicar el impacto de la masa grasa en el hueso.

La carga mecánica estimula la formación ósea por descenso de la apoptosis y aumento de la proliferación y diferenciación de osteoblastos y osteocitos, a través de la vía Wnt/b-catenina, mientras que la inmovilización o la ausencia de gravedad que se observa en el espacio, conlleva una pérdida severa de hueso. El aumento de las demandas mecánicas debido al aumento de masa se alcanza en dos tejidos, la grasa y el músculo. Sin embargo, se ha visto que en premenopáusicas, la densidad ósea del hueso femoral aumenta linealmente con la masa muscular y no linealmente con la masa grasa, por eso, las mujeres con alta masa muscular y baja masa grasa tienen mayor densidad que las que tienen bajo músculo y alta masa grasa, lo que sugiere que la masa grasa protege cuando se asocia con masa muscular.

Los nuevos estudios cambian la noción de que la carga mecánica grasa o muscular sea un determinante crítico. De hecho, durante la pérdida de peso de 14 Kg que son 1,8 de músculo y 11 de masa grasa, la densidad mineral aumenta más que desciende, lo que indica que esta asociación no siempre es lineal. Sin embargo, podría ser explicado por la disfunción del tejido reducido adiposo, a diferencia de un efecto de reducir la masa grasa per se.

Un perfil similar se ha visto en mujeres, que durante la transición a la menopausia, la masa grasa aumenta mientras que la densidad ósea desciende. Todos estos cambios ocurren sin una reducción de la masa muscular lo que sugiere que hay complejas interacciones.



### 2.3.4.2. Citoquinas proinflamatorias aumentan la resorción ósea

El hueso es un órgano dinámico que está continuamente bajo un remodelado óseo. Los osteoblastos son regulados por el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos, a través de la expresión de RANKL y OPG. OPG se une a RANKL para prevenir la activación de RANK y, por tanto, la diferenciación y activación osteoclástica.

Las citoquinas como TNF-alfa, IL-1 e IL-6 son mediadores fundamentales en la diferenciación y en la resorción ósea. La inflamación crónica y el aumento de estas citoquinas proinflamatorias inducen una pérdida ósea en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis o artritis reumatoide y se ha establecido que el aumento de estas citoquinas son los mediadores primarios de la osteopenia. Si se bloquea la acción de IL-1 o TNF-alfa, disminuye la resorción ósea.

A continuación, resumimos algunas de las citoquinas, hormonas y enzimas más importantes que participan en este proceso.

#### 2.3.4.2.1. Aromatasa

Es una enzima localizada en el tejido gonadal y en los adipocitos. Utiliza la testosterona y androstendiona para sintetizar estrógenos. Los estrógenos inhiben el remodelado por la reducción de los osteoclastos y estimulan la formación ósea.

En las mujeres postmenopáusicas, como consecuencia del fallo gonadal, no se secretan estrógenos en las gónadas. La síntesis extragonadal procedente del tejido adiposo es la fuente principal. En la postmenopausia, los niveles son parcialmente mantenidos por la aromatización de la androstendiona adrenal y este proceso ocurre en el tejido adiposo y en el músculo. La reducción de estrógenos endógenos en las postmenopáusicas se acompaña de un aumento en el número de adipocitos.

En las mujeres obesas se produce un aumento de androstendiona adrenal y un aumento del pool de precursores para la conversión periférica y la



síntesis originada por la mayor grasa se erige como uno de los mecanismos protectores.

Se han identificado humanos sin aromatasa o su receptor y se han obtenido ratones Knockout, manteniéndose el concepto de que el estrógeno es un inhibidor de la obesidad y protege de la pérdida ósea. Esto es congruente con que la deficiencia de estrógenos en mujeres se asocia con un aumento de grasa central, del número de adipocitos y de la pérdida ósea, con un descenso en los osteoblastos de la médula. Al contrario, los niveles elevados de estrógenos en células mesenquimales de la médula ósea, estimula la formación ósea e inhibe la diferenciación de células mesenquimales en adipocitos.

El tratamiento con estrógenos previene de la ganancia de masa grasa y constituye un estímulo en las células mesenquimales para inducir la formación ósea e inhibir la diferenciación adipocítica (Zhao 2007). El aumento en la producción de estrógenos en uno de los mecanismos potenciales de protección ósea por parte de la obesidad (Holecki 2010).

#### 2.3.4.2.2. Hidroxil esteroide deshidrogenasa

Los glucocorticoides tienen un impacto negativo en el hueso y en la obesidad central. Hay dos isoenzimas, la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11b-BHSD1) que regula la acción periférica de los corticoides, convirtiendo cortisona inactiva en activa y mejorando la activación de los receptores corticoideos. La otra enzima es la 11b-HSD2 que inactiva los glucocorticoides. La isoenzima HSD1 pero no la D2, se expresa en adipocitos humanos, osteoblastos y osteoclastos.

HSD1 participa en la diferenciación de adipocitos y juega un papel importante en la regulación de la obesidad. Sus niveles de mRNA se encuentran elevados en el tejido adiposo de ratones y en humanos obesos. Se han realizado modelos de ratones sin esta enzima (HSD1<sup>-/-</sup>), mostrando niveles bajos de corticoides y se observan que están protegidos frente a la obesidad y son resistentes a la hiperglucemia frente al estrés o una dieta rica en grasa (Seckl 2004).



## 2.- OBESIDAD

Aunque los corticoides son esenciales para la diferenciación de los osteoblastos y la formación de matriz mineralizada, se han considerado reguladores negativos de la formación ósea.

El riesgo de inducir osteoporosis ha sido estudiado en diferentes estudios y depende de la acción autocrina de la enzima 11b-HSD1, por tanto, se piensa que las moléculas antagonistas de esta enzima se podrían utilizar para combatir los efectos adversos de los corticoides (Zhao 2007).

### 2.3.4.2.3. Leptina

La leptina es una hormona anorexigénica y se correlaciona con la masa ósea.

El peso bajo disminuye la secreción de adipocinas, específicamente de leptina y disminuye la densidad mineral ósea. Las mujeres eumenorreicas están más protegidas que las que tienen amenorrea, porque tienen mayores niveles de estradiol, más masa grasa total porcentual y niveles de leptina más altos. Aunque la pérdida de peso precede a la amenorrea, se ha visto que en mujeres, a pesar de tener bajo peso, se mantiene la función reproductora, probablemente, gracias a la leptina. El aumento de masa grasa parece proteger el hueso por la preservación de la menstruación, como consecuencia del aumento de leptina.

El efecto de la leptina es bidireccional hay una correlación positiva y negativa descrita en humanos. In vitro, se ha visto que mejora la diferenciación de los osteoblastos e inhibe la diferenciación de los adipocitos. La administración intravenosa de leptina mejora la formación ósea e inhibe la resorción. Sin embargo, a través del SNS y de CART, inhibe la formación ósea.

En peri y postmenopáusicas se ha visto una correlación positiva de la leptina con la densidad mineral y una correlación negativa con los marcadores de remodelado. En obesas esta correlación es mayor que en delgadas del mismo grupo y se debe a la resistencia a la leptina en el SNC y a la desproporción de niveles en suero y en líquido cefalorraquídeo.



Los autores sugieren un efecto protector de los niveles elevados de leptina por interacción de la leptina con RANKL/RANK/OPG, con la inhibición del factor nuclear Kappa beta ligando y aumento en la expresión de OPG.

Es importante recordar que la leptina se origina en los adipocitos y médula ósea, pero también en condrocitos y células del linaje osteoblástico, por lo que en la mayoría de casos los efectos periféricos serían los que predominarían.

#### 2.3.4.2.4. Adiponectina

Regula la homeostasis energética y tiene un efecto antiinflamatorio y antiaterogénico. Sus niveles están reducidos en la obesidad y en la diabetes y pueden aumentar con pérdidas moderadas de peso. El hecho de que sus receptores se expresen en los osteoblastos humanos, sugiere que hay un vínculo con el hueso.

Parece que favorece la osteoblastogénesis e inhibe la formación de osteoclastos, quizás, a través de la modulación de la actividad de GH y de la sensibilidad insulínica (Holecki 2010).



## 2.- OBESIDAD

### 2.3.4.2.5. Resistina

Se expresa en las células madres mesenquimales, osteoblastos y osteoclastos. Puede aumentar la proliferación y diferenciación osteoblástica y parece que puede haber una relación inversa entre la densidad mineral ósea y los niveles de resistina.

Se asocia a diabetes y obesidad en donde se encuentran niveles elevados y fue descubierta como un sustrato que se encontraba disminuido en respuesta a los tratamientos insulino sensibilizantes y antidiabéticos.

### 2.3.4.2.6. IL-6

Es una citoquina inflamatoria que se encuentra elevada en la obesidad y tiene efectos diferentes según su sitio de producción y de administración. La administración periférica induce hiperlipemia, hiperglucemia e insulino resistencia, mientras que la administración central aumenta el gasto energético y desciende la masa grasa (Zhao 2007).

### 2.3.4.2.7. Insulina

La hiperinsulinemia se asocia con una sobreproducción de andrógenos y estrógenos y una reducción de la hormona transportadora de proteínas sexuales, lo que hace que haya hormonas sexuales libres reduciendo la actividad osteoclástica y aumentando la actividad osteoblástica (Zhao 2007).

La resistencia insulínica se correlaciona con la obesidad y la insulina en ayunas se asocia positivamente con la densidad mineral (figura 24), además de verse que los diabéticos tipo 1 y 2 tienen menor densidad ósea, en comparación con los controles (Tuominen 1999).

La supresión de marcadores de osteoblastos se asocia con supresión de insulina, IGF-1 y hormonas tiroideas. Estos hallazgos relacionan el metabolismo óseo con la disponibilidad energética.

La insulina es un regulador del crecimiento óseo. Los osteoblastos tienen receptores de insulina y de IGF-1. In vitro, estimula la proliferación de osteoblastos y en estudios clínicos se relaciona con la densidad mineral ósea y parece que existe una relación inversa entre la sensibilidad insulínica y la densidad mineral, independientemente del peso y de la masa grasa. En general, la densidad es menor de la normal en diabetes insulínopénica y supranormal en DM con resistencia insulínica, por eso, los individuos con DM tipo 1 tienen más riesgo de fractura.

Los efectos de la insulina se ven reforzados por la cosecreción de amilina que estimula la proliferación de osteoblastos. Los ratones Knockout de amilina, tienen una densidad mineral baja. La preptina estimula la formación ósea. Las células beta pancreáticas ejercen una agrupación de efectos anabólicos en el hueso que se acentúan en pacientes con alta masa grasa.

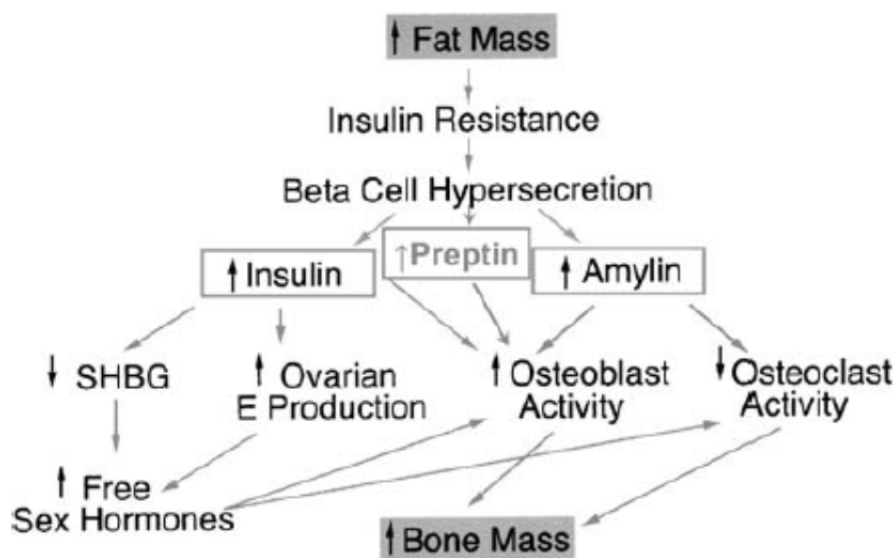


Figura 24 - . Resumen de los principales mecanismos por los que la hiperinsulinemia asociada con la obesidad origina un aumento de la masa ósea. Reid 2008.



## 2.- OBESIDAD

### 2.3.4.2.8. Grelina

Se sintetiza en el estómago en respuesta al ayuno. Actúa como estimulante del apetito. Su receptor se expresa en células osteoblásticas y estimula la proliferación y diferenciación de osteoblastos, así como la osteoclastogénesis y la actividad de resorción de osteoclastos maduros. Puede mediar los efectos de la alimentación en el hueso, de manera que puede contribuir al aumento de la resorción que se asocia al ayuno.

### 2.3.4.2.9. Amilina

Es un péptido de 37 aminoácidos cosecretado con insulina, miembro de la familia de la calcitonina. La administración parece que disminuye la ingesta, el peso y la masa grasa. Niveles elevados de amilina se asocian con obesidad y aumentan la masa ósea.

### 2.3.4.2.10. Preptina

Es un péptido de 34 aminoácidos secretado por las células pancreáticas y cosecretada con insulina y amilina. Está elevada en la obesidad, es anabólica para el hueso in vitro e in vivo, y no afecta a la actividad de los osteoclastos.

A continuación, mostramos una tabla con diferentes factores a favor y contra de que el tejido adiposo protege el esqueleto (tabla 10).





<b>Factores a favor y en contra del tejido adiposo como protector del esqueleto</b>	
<b>Obesidad protectora</b>	<b>Obesidad perjudicial</b>
Aumento de la carga en la cortical ósea	Citoquinas inflamatorias estimulan la resorción
Aumenta la protección contra caídas y fracturas	Ácidos grasos libres estimulan la resorción
Leptina estimula directamente la formación ósea	Leptina inhibe formación ósea, a través del SNS
El aumento de la actividad de la aromatasa, incrementa el estradiol y: -Inhibe RANKL y desciende la resorción -Inhibe SNS*? -Estimula formación ósea?	Hiper glucemia empeora la formación ósea
	Insulinopenia empeora la formación ósea
	Activación de PPARgamma: -Inhibe la formación ósea -Estimula la resorción ósea

\*?dudoso

Tabla 10 - Factores a favor y en contra del tejido adiposo como protector del esqueleto. Adaptado de Rosen 2005.



3

SÍNDROME  
METABÓLICO





### 3. SÍNDROME METABÓLICO

#### 3.1. CONCEPTO

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica que se caracteriza por una agrupación de desórdenes metabólicos que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

Se caracteriza por la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrato de carbono, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas y obesidad y que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo (figura 25).

El tejido adiposo desarrolla un papel importante en la patogénesis del síndrome metabólico. La obesidad, fundamentalmente la obesidad abdominal, es un rasgo fundamental de esta enfermedad ya que constituye la mayor fuente de ácidos grasos libres, los cuales, participan en el desarrollo de la resistencia insulínica, pérdida de función de células beta y diabetes mellitus (Ceska 2007).

La resistencia insulínica se asocia, a su vez, a hiperinsulinemia e hiperglucemia y se liberan adipoquinas que producen una disfunción endotelial, un perfil lipídico anormal, hipertensión e inflamación vascular que promueve el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (Reaven 1988).

Se han visto perfiles similares en pacientes con obesidad visceral que no presentan un exceso corporal de peso y aparece, con diversos fenotipos, en personas con una predisposición determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales.

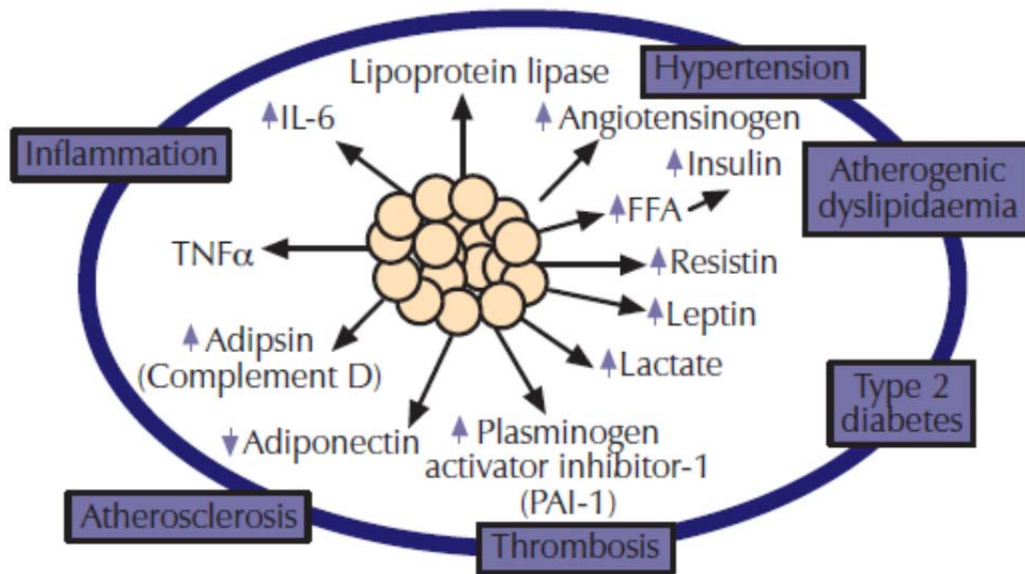


Figura 25 - El tejido adiposo desarrolla un papel importante en el desarrollo de DM tipo 2 y aterosclerosis. Ceska 2007.

La asociación de varios factores de riesgo cardiovascular fue descrita por primera vez en 1923, por un médico sueco, Kylin, como la agrupación de hipertensión, hiperglucemia y gota (Kylin 1923). Posteriormente, Vague en 1947, determinó que la obesidad abdominal se asociaba con mayor riesgo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. En 1967, Avogaro y colegas, documentaron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión y en 1988, Reaven, confirmó que había diferentes factores de riesgo como dislipemia, hipertensión e hiperglucemia que comúnmente se agrupaban, cuyo rasgo fisiopatológico común era la resistencia a la insulina (Reaven 1988).



La coexistencia de diversos factores de riesgo metabólicos para el desarrollo de enfermedad cardiovascular como la hipertensión, dislipemia, hiperglucemia y obesidad abdominal sugirió la existencia de un síndrome (Eckel 2005) que inicialmente, se denominó síndrome “X” porque no se sabía lo que representaba y donde Reaven no incluyó el concepto de obesidad. También recibió otras denominaciones como síndrome insulino resistencia, síndrome dislipemia-obesidad, deadly quartet y finalmente, síndrome metabólico. Estas condiciones concurrían en un individuo de forma más frecuente que lo que cabría esperar por casualidad.

Antes de que se publicara la definición inicial de síndrome metabólico por parte de la Organización Mundial de la Salud, se describían las prevalencias de este proceso según las definiciones, medidas y puntos de corte de los distintos factores que utilizaban los distintos grupos, lo que hacía difícil comparar la prevalencia e impacto en los diferentes países.

Para intentar solventar este problema era necesario unificar los criterios diagnósticos de esta patología, por eso se creó un grupo formado por expertos de distintas zonas geográficas y sociedades profesionales para establecer una definición universal. Fue en 1998, cuando se realizó definitivamente un proceso para reconocer internacionalmente el concepto de síndrome metabólico.

El objetivo era establecer un grupo de criterios que constituyeran una herramienta diagnóstica sencilla, universalmente aceptada y fácil de utilizar, que no dependiera de factores que solo se pueden aplicar en el ámbito de la investigación, que se pudiera usar en todo el mundo, tanto en el ámbito clínico como en el epidemiológico e identificara a las personas que presentan este síndrome teniendo en cuenta, por ejemplo, las diferencias étnicas como ocurre con el perímetro abdominal en personas de origen asiático, e intentaron definir mejor la fisiopatología y las opciones de tratamiento.

La nueva definición ha tenido en cuenta los numerosos datos que indican que la adiposidad abdominal es común a todos los componentes del síndrome metabólico y que se caracteriza por la medición del perímetro abdominal que se mide de forma sencilla y barata. Por eso, se constituye como un requisito necesario para el diagnóstico de síndrome metabólico.



## 3.2. CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO

Los criterios clínicos de diagnóstico de síndrome metabólico más utilizados y reconocidos inicialmente, son los formulados en 1999 por la WHO, conocida en español como Organización Mundial de la Salud, la del grupo europeo para el estudio de resistencia insulínica (EGIR) (del inglés, European Group for the Study of Insulin Resistance) y la formulada por la NCEP- ATP III (del inglés, The Third Report of the National Cholesterol Education Program). Posteriormente, se incorporó la definición de la Federación Internacional de Diabetes, (del inglés, International Diabetes Federation ) (IDF). Desde 2004, un grupo de expertos de diferentes grupos (IDF, National Heart, Lung, Blood Institute/American Heart Association (NHLBI-AHA) están intentando unificar este concepto.

### 3.2.1. NCEP-ATP III 2001

En el Tercer Informe del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP), en el panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos en el año 2001, aportaron una definición de síndrome metabólico (Third report of the National Cholesterol Education Program 2002).

Valoraron como resultado clínico primario del síndrome metabólico, el desarrollo de enfermedad coronaria o enfermedad cardiovascular y destaca por su sencillez, ya que los criterios se pueden determinar fácilmente en todos los contextos.

No incluyen como requerimiento, la evidencia de alteraciones de la glucosa o la insulina y utiliza valores umbral superiores a los utilizados por el EGIR en la medición del perímetro abdominal.



Hubo una revisión en el 2005 por la AHA y el NHLBI, donde actualizaron estos criterios y se establece la definición de síndrome metabólico ante la presencia de 3 o más de los siguientes criterios:

- Obesidad abdominal, definida como perímetro de la cintura superior a 102 cm en hombres y superior a 88 cm en mujeres.
- Trigliceridemia elevada. Se considerará elevada cuando sea igual o superior a 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o reciba tratamiento específico.
- Niveles bajos de HDL- colesterol, cuando sean inferiores a 40 mg/dL (1,1 mmol/L) en hombres e inferior a 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres o tengan tratamiento específico.
- Tensión arterial elevada, cuando esta sea igual o superior a 130 mmHg de tensión arterial sistólica o tensión arterial diastólica igual o superior a 85 mmHg o reciba tratamiento antihipertensivo.
- Glucosa basal elevada, es decir igual o superior a 100mg/dL (5,6 mmol/L) o que reciba tratamiento hipoglucemiante.

### **3.2.2. IDF 2006:**

Según la Federación Internacional de Diabetes, el síndrome metabólico se define como la presencia de:

- Obesidad central: circunferencia de cintura  $\geq 94$  cm para hombres y  $\geq 80$  cm para mujeres.

Además de dos de los siguientes factores:

- Niveles de triglicéridos superiores 150 mg/dl o si el paciente toma medicación para la hipertrigliceridemia.
- Niveles de HDL colesterol menor de 40 mg en varones y menor de 50 mg en mujeres o si el paciente toma medicación hipolipemiante.
- Tensión arterial sistólica mayor de 130 mmHg o tensión arterial diastólica mayor de 85 mmHg o que reciba tratamiento antihipertensivo.
- Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 100 mg/dl, estar diagnosticado previamente de DM tipo 2, recomendándose un test de tolerancia a la glucosa para este tipo de pacientes, aunque no se requiere.



#### 3.2.3. WHO/OMS

En 1998, aportó su definición que sería la primera unificada del mismo y reconoció como resultado primario de este síndrome, el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Los criterios clínicos de la WHO (del inglés, World Health Organization) para el diagnóstico de síndrome metabólico son:

- Insulino resistencia identificada como 1 o más de los siguientes conceptos: presencia de diabetes mellitus, tolerancia anormal a la glucosa, glucemia en ayunas anormal o resistencia a la insulina definida como una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia.

Además, debe presentar dos de las siguientes condiciones:

- Tensión arterial superior o igual a 140 mmHg para la tensión sistólica o superior o igual a 90 mmHg para la tensión diastólica o estar bajo tratamiento antihipertensivo.
- Niveles de triglicéridos mayores o iguales a 150 mg/dl (1,7 mmol/L).
- HDL colesterol menor de 35 mg/dl (0,9 mmol/L) en varones o menor de 39 mg/dl (1,0 mmol/L) en mujeres.
- IMC mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup> y/o relación cintura/cadera superior a 0,9 en varones o superior a 0,85 en mujeres.
- Excreción urinaria de albúmina mayor o igual a 20 ug/min o ratio albúmina/ creatinina mayor o igual a 30.

La resistencia insulínica es considerada el componente central de la fisiopatología de este síndrome, por lo que es un elemento necesario para la definición, que se debe de acompañar, al menos, de dos factores de riesgo para llegar al diagnóstico. Esta definición fue la primera en relacionar obesidad, insulino resistencia, dislipemia e hipertensión.

La gran limitación de esta propuesta era la necesidad de la técnica del pinzamiento euglucémico para determinar la sensibilidad insulínica. Esta complicada técnica hizo que fuera prácticamente imposible el uso de esta definición, tanto en los estudios epidemiológicos como en la práctica clínica (Zimmet 2005).





Los niveles de tensión arterial eran más elevados que los incluidos por la ATP III y en vez de utilizarse el perímetro abdominal, se usa el IMC y la microalbuminuria como factor nuevo.

Una desventaja, quizás, respecto a la ATP III es que requiere, necesariamente, investigar el estatus de la glucosa y aunque este criterio no parece aportar más a la capacidad de predecir el riesgo cardiovascular, si parece que la intolerancia de glucosa puede contar como un factor más de riesgo metabólico que define este síndrome y que si se tuviera en cuenta por la APT III, la prevalencia en sujetos por encima de 50 años, aumentaría aproximadamente un 5%. La intolerancia de la glucosa, además, incrementa el riesgo de DM tipo 2 y la hiperglucemia postprandial en estos individuos, es un indicador futuro de desarrollo de diabetes y por tanto, incrementa el riesgo cardiovascular (Grundy 2004).

#### **3.2.4. EGIR**

En 1999, el EGIR propuso una modificación de la definición de la WHO para intentar solventar el problema de su compleja aplicación. Considera, al igual que esta, que la insulino resistencia es la clave de este síndrome, por lo que es necesaria en su definición.

Esta nueva definición se basaba en las concentraciones de insulina en ayunas, en lugar de la técnica del pinzamiento para determinar la resistencia a insulina.

Los investigadores limitaron el uso de esta definición a los casos en los que se pudiera cuantificar de manera sencilla y fiable la resistencia insulínica, por lo que los pacientes con diabetes fueron excluidos, porque la disfunción que presentan de las células beta hace que no se pueda caracterizar de forma fiable la sensibilidad a la insulina (Zimmet 2005).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Los criterios clínicos de la EGIR para el diagnóstico de síndrome metabólico son:

- Hiperinsulinemia definida como valores superiores al percentil 75, resistencia insulínica o hiperinsulinemia (definido en personas no diabéticas como el cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas).

Además, debe presentar dos de las siguientes condiciones:

- Tensión arterial elevada, superior o igual a 140 mmHg para la tensión sistólica o superior o igual a 90 mmHg para la tensión diastólica o estar bajo tratamiento antihipertensivo.

- Niveles de triglicéridos superiores o iguales a 177 mg/dl o niveles de HDL colesterol menores de 39 mg/dl (1,0 mmol/L).

- Perímetro abdominal superior a 94 cm en varones o superior a 80 cm en mujeres.

- Glucemia en ayunas superior a 110 mg/dl (6,1 mmol/L).

El criterio de obesidad se refiere a la circunferencia abdominal, mientras que la WHO utiliza el índice cintura-cadera y el IMC y además, se elimina la microalbuminuria como criterio diagnóstico.

A continuación, mostramos una tabla resumiendo los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico de las diferentes sociedades científicas (tabla 11).

COMPARACIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICO								
	IDF <sup>1</sup>		OMS <sup>2</sup>		NCEP-ATP III <sup>3</sup>		EGIR <sup>4</sup>	
<b>Obesidad central (perímetro cintura)</b>	Hombre ≥94 cm <sup>a</sup>	Mujer ≥ 80 cm <sup>a</sup>	Hombre ICC > 0,9 IMC >30	Mujer ICC > 0,85 IMC >30	Hombre ≥102 cm	Mujer ≥ 88 cm	Hombre ≥ 94 cm	Mujer ≥ 80 cm
<b>Triglicéridos</b>	≥150 mg/dl (1,7mmol/L)*		≥ 150 mg/dl		≥ 150 mg/dl		≥ 177 mg/dl (2 mmol/L)	
<b>cHDL</b>	< 40 mg/dl (1,03 mmol/L)*	< 50 mg/dl (1,29 mmol/L)*	< 35 mg/dl (0,9 mmol/L)*	< 39 mg/dl (1,0 mmol/L)*	< 40 mg/dl (1,03 mmol/L)*	< 50 mg/dl (1,29 mmol/L)*	< 39 mg/dl (1,0 mmol/L)	
<b>TA</b>	≥130 /≥ 85 mmHg*		≥140 /≥ 90 mmHg*		≥130/≥ 85 mmHg*		≥140/≥90 mmHg*	
<b>Glucemia</b>	≥ 100 mg/dl (5,6 mmmol/L)* o DM previa		DM, Tolerancia anormal de glucosa, Resistencia Insulínica <sup>ç</sup>		≥ 100 mg/dl (5,6 mmmol/L)* o DM previa		≥ 110 mg/dl (6,1 mmmol/L)* o DM previa, Resistencia insulínica o hiperinsulinemia <sup>ç</sup>	
<b>Microalbuminuria</b>			≥ 20 µg/min ratio albúmina/ creatinina mayor o igual a 30.					

OMS: Organización mundial de la salud; EGIR: European Group of Study of Insulin Resistance; ATP III: Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura cadera; HDL-CT: lipoproteínas de alta densidad unidas a colesterol total; TA: tensión arterial; <sup>a</sup> Perímetro con especificidad respecto a los grupos étnicos; \* Tratamiento específico; <sup>ç</sup> Definida como el cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas en personas no diabéticas. Comparacion de criterios diagnósticos de distintas organizaciones IDF <sup>1</sup>: Obesidad central + al menos dos de los demás criterios; <sup>2</sup> OMS: DM, tolerancia anormal de glucosa o resistencia insulínica + al menos dos de los demás criterios; <sup>3</sup> ATPIII: al menos tres criterios; <sup>4</sup> Hiperinsulinemia o resistencia insulínica + al menos dos de los demás criterios.

**Tabla 11 - Definición de Síndrome Metabólico de las diferentes sociedades científicas.**



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Las definiciones proponen criterios similares con ciertas diferencias, incluidos distintos valores umbrales utilizados en la definición de cada uno de los factores, lo que dificulta la comparación de las definiciones y reduce su utilidad clínica. También hay disparidad a la hora de indicar cuál es la causa predominante del síndrome.

La definición de la WHO es un mejor instrumento de investigación mientras que la de NCEP-ATP III es más útil para la práctica clínica, ya que solo requiere glucosa en ayunas y no una sobrecarga oral, mientras que el establecimiento de resistencia insulínica requiere de un test más complicado.

La definición de la WHO y EGIR están de acuerdo en que el elemento fundamental de este síndrome es la intolerancia a la glucosa o la resistencia insulínica, sin embargo, en la NCEP-ATP III no está incluida.

La WHO/OMS, ATP III e IDF incluyen definiciones de DM tipo 2. La importancia de este síndrome es que identifica pacientes en riesgo de desarrollar diabetes. La mayoría de pacientes con DM tipo 2 tienen rasgos de síndrome metabólico y en ellos se identifica a aquellos con mayor riesgo de complicaciones macrovasculares, no microvasculares (Cull 2007).

La AHA/NHLBI e IDF han intentado resolver las diferencias entre los diversos criterios de síndrome metabólico. Ambas, están de acuerdo que la obesidad no debería ser un prerrequisito para el diagnóstico, pero sí uno de los 5 criterios, de manera, que la presencia de 3 de los 5 criterios diagnosticarían esta enfermedad (Alberti 2009). Esto resultaría en la siguiente definición:

- Perímetro abdominal elevado, población específica (no se ha utilizado para población europea).
- Trigliceridemia igual o superior a 150 mg/dl (1,7 mmol/L) o tratamiento específico.
- Niveles de cHDL en varones por debajo de 40 mg/dl (1,0 mmol/L) y en mujeres por debajo de 50 mg/dl (1,3 mmol/L) o tratamiento específico.
- Cifras de tensión arterial sistólica igual o superior a 130 mmHg y/o diastólica igual o superior a 85 mmHg.
- Glucemia en ayunas mayor o igual a 100 mg/dl o recibir tratamiento hipoglucemiante.



La prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes varía fuertemente según la definición. La obesidad clasificada por la ratio cintura-cadera era más común que la obesidad definida por un IMC >30. Usando este concepto, el 76% de hombres y el 36% de mujeres con tolerancia normal de glucosa, se consideraría que tienen obesidad abdominal, siendo de un 10% y un 14% si se utiliza el criterio del IMC.

El valor de la ratio cintura-cadera mayor de 1 en el varón y 0,9 en las mujeres, aumentaría el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular asociado con el síndrome metabólico en sujetos con tolerancia de glucosa normal, pero tendría poca influencia en el riesgo de los sujetos con alteraciones de la glucosa, intolerancia o diabetes.

En la definición en niños y adolescentes no hay consenso. La IDF para niños de entre 10 a 16 años, emplea la misma definición que para la de los adultos, excepto que la definición para adolescentes usa percentiles de perímetro abdominal étnico-específico y un valor de corte de cHDL más sexo específico. Los menores de 10 años no pueden ser diagnosticados y se recomienda vigilancia si la circunferencia abdominal tiene un percentil mayor de 90.

También hay que tener en cuenta que los criterios usados para obesidad en otros países como Asia, son distintos de los utilizados aquí, ya que con un IMC de 23-24 Kg/m<sup>2</sup> se consideraría un equivalente de DM tipo 2, HTA y dislipemia, lo que se correspondería aquí con un IMC de 25-29 Kg/m<sup>2</sup>, por lo que la influencia de la etnia es un elemento importante a considerar (tabla 12) (Eckel 2005).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

<b>País/grupo étnico</b>	<b>Perímetro de cintura (parámetro de obesidad central)</b>
<b>Europeos</b>	Varones $\geq$ 94 cm Mujeres $\geq$ 80 cm
<b>Asiáticos del sur</b>	Varones $\geq$ 90 cm Mujeres $\geq$ 80 cm
<b>Chinos</b>	Varones $\geq$ 90 cm Mujeres $\geq$ 80 cm
<b>Japoneses</b>	Varones $\geq$ 85 cm Mujeres $\geq$ 90 cm

Tabla 12 - Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos. Adaptada de Zimmet 2005.

### 3.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La prevalencia del síndrome metabólico es elevada y parece aumentar de forma progresiva, aunque esto es difícil de valorar pues se trata de una patología que muchas veces se infradiagnostica.

Los estudios poblacionales de prevalencia muestran cifras muy variables dependiendo del grupo étnico, de la zona geográfica, de la edad, el sexo, el ambiente sociocultural, el estilo de vida y por supuesto, de la definición empleada.

La prevalencia del síndrome metabólico definido por el criterio de APT III de 2001, evaluado en la cohorte NHANES III (del inglés, Third National Health and Nutrition Examination Survey) de los años 1988-1994 en 8814 adultos, estimó una prevalencia del 22% que aumentaba con la edad en un 6,7%, 43,5% y 42% para las franjas de entre 20-29 años, 60-69 años y por encima de 70 años, respectivamente. La prevalencia era mayor en mujeres con un 57% frente a los hombres con un 26%.

Al aplicar la definición del ATP III revisada del 2005, en los participantes de la cohorte Framingham de edades entre 22 y 81 años, sin diabetes ni enfermedad cardiovascular, la prevalencia basal era de 26,8% en hombres y 16,6% en mujeres. Tras un seguimiento de 8 años, la prevalencia en hombres se elevó hasta un 56% y un 47% en mujeres (Wilson 2005).

Usando los datos de esta misma cohorte entre los años 1999-2002, el 39% de los adultos cumplían los criterios de la IDF y este porcentaje era del 34,5 % al aplicar los criterios del ATP III. Las dos definiciones englobaban al 93% de los sujetos (Ford 2005). Al aplicar sobre la población urbana de EE:UU, los criterios del IDF diagnosticaban un 15-20% más que con los criterios de ATP III (Adams 2005). Sin embargo, el pronóstico y el manejo en ambos grupos eran similares.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Esto se observa en un estudio prospectivo, en el que se aplicaron tres definiciones sobre un grupo de 3589 mujeres británicas sin enfermedad cardiovascular, entre 60-79 años. Las tres definiciones se asociaban de forma parecida a riesgo cardiovascular con hazard ratios (HR) para la IDF, WHO y NCP de 1,32, 1,45 y 1,38 (Lawlor 2006).

Cameron publicó un estudio de prevalencia que presenta estudios de varios países y que aunque difiere en el diseño del estudio, en la definición y en edad y sexo de cada población, había una amplia variación por sexos al aplicar los criterios de ATP III (Cameron 2004). Por ejemplo: en la franja de 20-25 años, la prevalencia en varones en la India era del 8% y en EE:UU del 24% y en Francia del 7% y en Irán el 43%, en mujeres (Cameron 2004).

Dentro de la prevalencia en EE:UU, se observa que hay diferencias según las etnias, siendo menor en los no hispanos, en comparación con los mexicanos o afro-americanos.

Otro hallazgo es que la prevalencia de este síndrome es edad dependiente, observándose en Irán un 10% en la franja de edad comprendida entre 20-29 años, frente a un 38 y 67% para las franjas de edad entre 60-69 años para hombres y mujeres respectivamente o en Francia donde la prevalencia es menor del 6% en el grupo de 30-39 años frente al 17% de 60-64 años o en la cohorte NHANES III que se obtiene una prevalencia del 7% en el rango de 20-29 años hasta el 42% para 60-69 años.

Estas diferencias pueden ser explicadas por estilos de vida diferentes, factores genéticos, edad y sexo (Cameron 2004).

Fernández-Bergés realizó un estudio para conocer la prevalencia del síndrome metabólico en España y su riesgo coronario asociado, empleando la definición propuesta por la OMS de síndrome metabólico premórbido.

Se incluyeron a 24.670 individuos pertenecientes a 11 estudios de 10 comunidades autónomas cuya población equivale aproximadamente al 70% de la población de España con edad de 35 a 74 años. El riesgo coronario se estimó con la función REGICOR (del catalán, Registre Gironí del Cor). Un total de 7.832 personas padecían SM, con una prevalencia del 32% en varones y del 29% en mujeres.





La definición de síndrome metabólico premórbido (SPM), entendida como aquellos pacientes en los que el SM no se puede emplear para hacer prevención primaria porque ya tienen enfermedad cardiovascular o DM, redujo la prevalencia en un 20% hasta dejarla en el 26% de los varones y el 24% de las mujeres.

Los varones que presentaban SM eran significativamente más mayores que aquellos que no lo padecían y en las mujeres esta diferencia era superior. Los varones con SM tenían mayor hipertrigliceridemia e hiperglucemia y en las mujeres predominaban los niveles bajos de cLDL y la obesidad abdominal.

Las personas con síndrome metabólico mostraron un riesgo coronario moderado pero mayor ( $p < 0,001$ ) que la población sin síndrome metabólico y el incremento de riesgo fue mayor en mujeres que en varones. La prevalencia de síndrome metabólico premórbido fue del 24% y su riesgo coronario asociado también, aumentó más en las mujeres que en los varones (2 frente a 1,5;  $p < 0,001$ ).

La prevalencia de SM mostraba diferencias entre las comunidades autónomas. Las mujeres con SM presentaban distinta exposición a factores sociales como menor educación y menos tabaquismo que las que no lo padecían. Esto no sucedía en los varones, probablemente por efecto de la edad, pues en las mujeres con SM superaban en casi una década a las que no lo sufrían, mientras que en los varones la diferencia de edad era solo de 4 años. La menor educación influye negativamente en los hábitos de vida y se ha descrito anteriormente asociada al SM en otras poblaciones. La mayor edad de las mujeres con SM explica en parte que fueran menos instruidas y menos fumadoras, de hecho, en otras poblaciones se ha visto que la clase social resulta mejor predictor de SM en las mujeres que en los varones (Fernández-Bergés 2012).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

El aumento de prevalencia que se ha observado en las dos últimas décadas, está íntimamente relacionado con el aumento de obesidad y diabetes en gente joven. Cada media unidad de aumento en el IMC se asoció con un aumento del riesgo de síndrome metabólico en pacientes con sobrepeso y obesidad (OR de 1,55) (Eckel 2005). En el estudio arriba mencionado, la prevalencia era de 4,6%, 22,4% y 59,6% para varones con peso normal, sobrepeso y obesidad. En mujeres, la prevalencia era de 6,2%, 28,1% y 50%, respectivamente.

En el estudio NHANES III, el síndrome metabólico se observaba en un 5% de sujetos con peso normal, en un 22% de sujetos con sobrepeso y en el 60% de pacientes obesos.

En la cohorte de Framingham un aumento de 2,25 kg o más en 16 años, se asociaba con un 21-45% de aumento de riesgo de desarrollar síndrome metabólico y el aumento de perímetro abdominal solo, identifica a un 46% de individuos que desarrollarán obesidad en los siguientes 5 años (Palaniappan 2004).

El aumento de prevalencia de este síndrome esta asociado, también, con la resistencia insulínica. Además de la edad, etnia y peso, se han descrito otros factores que parecen contribuir a las diferentes prevalencias en NHANES III, como el hábito tabáquico, el estatus económico bajo, el estado de postmenopausia, una dieta rica en carbohidratos, ausencia de consumo de alcohol o inactividad física. Sin embargo, los antecedentes familiares y los factores genéticos pueden llegar a constituir hasta un 50% de las variaciones de los rasgos de síndrome metabólico en la descendencia (Park 2003; Cameron 2004).

### 3.4. MIRADA CRÍTICA A ESTE SÍNDROME

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación europea han establecido varias cuestiones sobre si los factores que componen este síndrome permiten que sea clasificado como un verdadero síndrome. Varios han sido los argumentos esgrimidos en contra de esta cuestión.

La principal controversia son las distintas definiciones establecidas en los últimos años, a veces con escasa claridad y por tanto validez en la práctica clínica.

Otro argumento importante es la existencia de numerosos fenotipos dentro del síndrome metabólico que precisan distintas estrategias terapéuticas. Por ejemplo: un paciente con perímetro abdominal elevado, niveles elevados de triglicéridos y de glucosa, necesitaría ser manejado de forma distinta que un paciente con tensión arterial y triglicéridos altos y cifras bajas de cHDL.

Otro factor a considerar, es la falta de pruebas basadas en la evidencia a la hora de definir los umbrales de los diferentes componentes de la definición. Tampoco hay una patogénesis clara que subyazca de forma común a todos los factores. La insulino resistencia continúa explicando la mayoría, aunque no todos los síndromes metabólicos, indicando que existen otros mecanismos responsables. El 78% de los pacientes con este SM tienen insulino resistencia y el 48% de los pacientes con insulino resistencia tiene SM (Stolar 2007).

La resistencia esta ligada a la hiperglucemia vista en los pacientes con SM pero no origina una disfunción de la célula beta y tampoco está relacionada con otros dos factores importantes como son la inflamación y la hipercoagulabilidad.

Existen otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que no son componentes oficiales del síndrome metabólico pero pueden ser marcadores inflamatorios, que puedan asociarse con igual o mayor riesgo, aunque no se hayan determinado en la actualidad como la edad, el sexo, el tabaquismo o los niveles de LDL colesterol.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Los datos indican que este síndrome no predice el riesgo de enfermedad cardiovascular mejor que la suma de sus componentes y su validez como predictor de DM tipo 2 permanece incierta (Alberti 2009; Grundy 2005).

El punto más débil es que el tratamiento de esta enfermedad no es diferente que el tratamiento de cada uno de sus componentes.

A pesar de estos puntos controvertidos, es evidente que diversos factores se agrupan de forma común en un mismo individuo, identificando un riesgo alto de padecer enfermedad cardiovascular. A partir de aquí, surgen cuestiones sobre si el síndrome metabólico presenta una única fisiopatología y por eso se denomina síndrome o si el síndrome, en sí mismo, predispone al riesgo, más allá de sus componentes individuales.

Si el paciente se beneficia de ser diagnosticado de este síndrome o su valor predictivo, permanece todavía sin aclarar. No está claro, por tanto, si el riesgo al padecer síndrome metabólico es mayor que la suma de sus partes.

Algunos estudios dicen que el riesgo es aditivo y otros que hay una interacción importante. Aunque no es absolutamente predictor de riesgo, lo que es evidente es que los sujetos que presentan este síndrome tienen 12 veces más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y 5 veces más de padecer DM, en comparación con aquellos que no lo padecen (Alberti 2009).

Todos los expertos están de acuerdo en que, independientemente, de si se trata de un síndrome o no, es necesario identificar estos individuos para tratarlos y disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a este problema. La presencia de un componente del síndrome metabólico debería llevar a la evaluación del resto de factores de riesgo. Se plantea, por tanto, que constituya una herramienta para los profesionales para buscar factores de riesgo no tradicionales como intolerancia a la glucosa o perímetro abdominal, además de los tradicionales (Cheng 2006).



### 3.5. PATOGENIA DEL SÍNDROME METABÓLICO Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La ATP III identificó seis componentes del síndrome metabólico que podían estar relacionados con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular: obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, tensión arterial elevada, insulina resistencia y/o intolerancia a la glucosa, estado proinflamatorio y estado protrombótico (Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program 2002).

Los cuatro componentes centrales son: resistencia insulínica, adiposidad visceral, dislipemia aterogénica y disfunción endotelial.

Estos componentes constituyen una combinación de factores que la ATP III denomina factores de riesgo subyacentes y mayores. Los factores subyacentes para la enfermedad cardiovascular son: obesidad, inactividad física y dieta aterogénica. Los factores mayores: HTA, niveles altos de cLDL, niveles bajos cHDL, historia familiar de enfermedades cardiovasculares, fumar y la edad. Los factores emergentes son: aumento de triglicéridos, pequeñas partículas de LDL, resistencia insulínica, intolerancia a glucosa, estado proinflamatorio y protrombótico. (Grundy 2004; Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program 2002).



#### 3.5.1. Obesidad abdominal

La obesidad abdominal es la forma de obesidad que se asocia más frecuentemente con este síndrome y se caracteriza clínicamente por un aumento de la circunferencia de la cintura o del perímetro abdominal.

LA ATP III considera que la obesidad es la principal responsable del aumento de prevalencia de este síndrome. Produce hipertensión arterial, niveles elevados de colesterol, niveles bajos de colesterol HDL e hiperglucemia. Se asocia a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, sobre todo, la obesidad abdominal (Grundy 2004).

El exceso de tejido adiposo libera diferentes productos que exacerbaban estos factores de riesgo como ácidos grasos libres y citoquinas como adiponectina, PCR o PAI-1.

Los niveles elevados de ácidos libres sobrecargan de lípidos al músculo, lo que potencia la resistencia insulínica. Los ácidos grasos libres y los lípidos bioactivos intermedios actúan conjuntamente empeorando la vía de la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K), aumentando el estrés oxidativo (Huang 2009).

Los niveles altos de PCR producen un estado proinflamatorio y un exceso de citoquinas. Los niveles elevados de PAI-1 predisponen a un estado protrombótico y los niveles bajos de adiponectina que se observan en la obesidad, se asocian con un empeoramiento de los factores de riesgo metabólico (Grundy 2004).

El exceso de grasa abdominal, fundamentalmente visceral o intraperitoneal se asocia con insulino resistencia. Esta grasa representa un 10% del total de masa grasa y se ha hipotetizado que durante la lipólisis se liberan ácidos grasos procedentes del tejido visceral que entran en la vena porta y se dirigen al hígado contribuyendo a la resistencia hepática insulínica, aunque no parece que contribuya a la resistencia insulínica que ocurre en el músculo esquelético (Kirk 2009).

La acumulación de grasa ectópica en localizaciones como hígado y células musculares, también se asocia a resistencia insulínica en dichas zonas (Kirk 2009).



El aumento de grasa subcutánea liberaría productos de la lipólisis en la circulación sistémica, evitando los efectos más directos en el metabolismo hepático como la producción de lípidos o glucosa y la secreción de factores protrombóticos (Eckel 2005).

En el caso de la lipodistrofia que también puede desarrollar un síndrome metabólico, se ha hallado como etiología probable, la presencia de defectos genéticos en el receptor PPAR gamma, lamin A/C, adiponectina, 1 acilglicerol 3 fosfato o o-aciltransferasa.

A pesar de estas diferencias, clínicamente no se pueden distinguir ambos tejidos, aunque puede hacerse mediante la realización de una RMN. Quizás, el aumento de tejido visceral frente al subcutáneo en localizaciones como Asia, hace que la prevalencia de síndrome metabólico sea mayor que aquellos como los afroamericanos en los que predomina el tejido subcutáneo.

### **3.5.2. Resistencia insulínica**

Muchos investigadores otorgan a la resistencia insulínica un papel prioritario en la patogénesis de este síndrome, por encima de la obesidad, ya que esta y consecuentemente la hiperinsulinemia, causa directamente otros factores de riesgo metabólico (Reaven 1988).

La resistencia insulínica está presente en la mayoría de pacientes con este síndrome y se asocia con otros factores de riesgo metabólico y con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

La resistencia insulínica se define como un defecto en la acción de insulina que produce una hiperinsulinemia en ayunas y postprandial.

Los efectos fisiológicos de la insulina ocurren cuando se une a su receptor, un ligando activado de tirosina kinasa, de esta unión hay una fosforilación de los sustratos y una activación de dos vías paralelas: PI3K y la vía de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAP). La fosforilación del sustrato del receptor de insulina activa la vía PI3K que lleva a la activación de la piruvato deshidrogenasa kinasa isoenzima 1 (PDK1) y AKT kinasas, también conocida como proteína kinasa relacionada con B. Esta última activa la sintasa óxido nítrico endotelial (NOS) y la traslocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT 4). En la resistencia insulínica se afecta la vía PI3K-AKT, no la vía MAP, originándose un desbalance entre ambas vías.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

La inhibición de PI3K lleva a la reducción de óxido nítrico (NO) con disfunción endotelial y a una reducción de traslocación de GLUT 4 que lleva a un descenso en la captación de glucosa por el músculo y la grasa. Contrariamente, como la vía MAP no se ve afectada, continúa la producción de endotelina 1 que estimula a las células musculares vasculares, por eso se predispone a anormalidades vasculares y aterosclerosis.

Por tanto, entre los efectos de la insulina se encuentra el aumento del flujo sanguíneo local, contribuye a la vasodilatación por la activación del NOS y estimula el uso de glucosa en los tejidos.

Los tejidos que retiran glucosa de la circulación son el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. En el músculo esquelético e hígado, la insulina estimula la síntesis de glucógeno desde la glucosa e inhibe la glucogenolisis.

En el tejido adiposo, la insulina inhibe la lipólisis y estimula la captación de glucosa, por lo que el efecto global es el aumento de recaptación de glucosa mediante la traslocación de GLUT 4 transportador a la superficie celular y produce una reducción de sus niveles circulantes, estimulando la conversión de glucosa en glucógeno y grasa.

Por todo ello, la resistencia insulínica ocurre cuando estos órganos no responden apropiadamente a los efectos de la insulina por lo que los niveles circulantes de glucosa permanecen altos, exacerbados por la alteración en la regulación de estos mecanismos.

El resultado final de todo este proceso es una afectación de la función vascular, hiperglucemia, toxicidad por parte de los ácidos grasos libres, dislipemia y otras condiciones proinflamatorias.

La insulino resistencia también ocurre en un 10-15% de pacientes que no tienen sobrepeso y además la distribución, tal y como hemos visto previamente, del exceso del tejido adiposo no es igual, ya que la adiposidad visceral presenta más riesgo cardiovascular que la subcutánea y produce una disfunción del adipocito que puede ser potenciado por alteraciones concomitantes en la regulación inmunitaria, por inflamación, disfunción hipotalámica hipofisaria, disregulación de glucocorticoides dentro de la grasa visceral, por estrés o por el desequilibrio en la regulación de la energía.



### 3.5.3. Metabolismo de ácidos grasos

Aparte de la resistencia insulínica, el metabolismo de ácidos grasos libres parece que participa en la patogénesis de este síndrome (figura 26).

La resistencia insulínica origina una disfunción de los adipocitos que conlleva una elevación crónica postprandial de los ácidos grasos libres, cuando lo habitual es que se eleven durante el ayuno y viceversa, ya que la liberación de ácidos grasos excesiva parece empeorar la capacidad de la insulina de captar glucosa y suprimir la producción hepática de glucosa, por lo que reduce la sensibilidad insulínica.

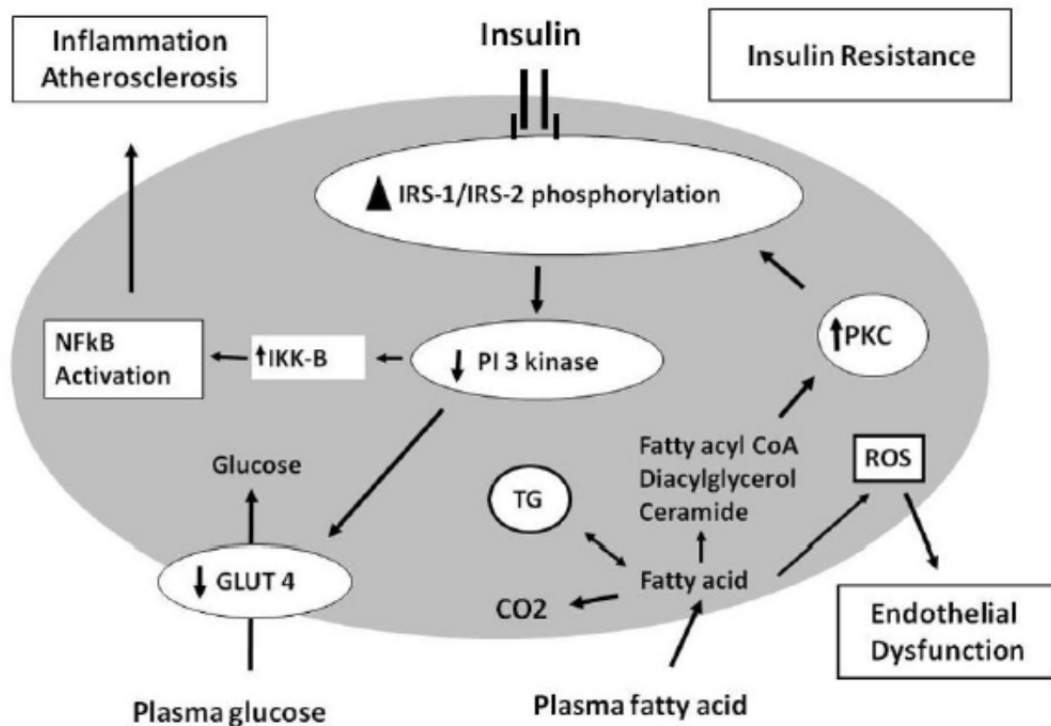
En el hígado, aumenta la producción hepática de glucosa que predispone a intolerancia a la glucosa y disminuye la inhibición de la producción de glucosa por la insulina. Además, hay un defecto en la fosforilación oxidativa mitocondrial que origina un acúmulo de triglicéridos y lípidos en el músculo, por lo que parte de ellos se dirigen al hígado promoviendo el hígado graso y la dislipemia aterogénica. La oxidación mitocondrial alterada de los ácidos grasos parece contribuir al empeoramiento de la acción de la glucosa, mediante un aumento de ácidos grasos intracelulares que aumentan las especies reactivas de oxígeno que llevan a la activación de factor kappa B, vía proinflamatoria, y por tanto a la resistencia insulínica.

En el músculo esquelético, el mecanismo de resistencia insulínica de los ácidos grasos libres consiste en una alteración de la señalización de la insulina y un empeoramiento de la captación de glucosa. El aumento de ácidos inhibe la habilidad de la insulina de activar la PIK3 kinasa y por tanto la traslocación del GLUT 4 necesaria para el transporte de glucosa del citoplasma a la membrana celular.

La insulina tiene un efecto antilipolítico y estimula la lipoproteína lipasa que es la enzima que origina la lipólisis, de manera que cuando hay resistencia insulínica, se produce una liberación de ácidos grasos que podrían inhibir el efecto antilipolítico de la insulina originando una lipólisis adicional que produce más ácidos grasos y más radicales libres (Eckel 2005).

El exceso de ácidos grasos libres produce, también, hiperglucemia, origina un descenso en la función de células beta pancreáticas y acelera su apoptosis, aumenta la síntesis de VLDL y TG, reduce cHDL, aumenta cLDL, produce vasoconstricción, disfunción endotelial y eleva la tensión arterial. El aumento en la circulación de glucosa y de ácidos grasos libres aumenta la secreción de insulina pancreática que origina hiperinsulinemia y que estimula el aumento de la reabsorción de agua y de la actividad del SNS que, a su vez, incrementa los ácidos grasos libres.

Los efectos endocrinos y paracrinos de las distintas citoquinas y del estado inflamatorio contribuye a la resistencia insulínica originado por el exceso de ácidos grasos. Por tanto, lo que denominamos resistencia insulínica consistiría, probablemente, más en un fallo en la supresión de ácidos grasos libres que en la captación de glucosa (Stolar 2007).



Mecanismos potenciales celulares para la producción de insulino resistencia por parte de los ácidos grasos. IRS: sustrato insulín receptor; PI3K: fosfoinositol 3 quinasa; PKC: proteína quinasa; TG: triglicéridos; ROS: especie reactiva de oxígeno; IKKβ: I-Kappa beta quinasa; NFkB: factor nuclear quinasa beta.

**Figura 26 - Ácidos grasos e insulino resistencia. Kirk 2009.**



La resistencia insulínica está muy vinculada con la obesidad y aumenta con el contenido graso corporal y hay toda una gama de sensibilidad de insulina en cualquier nivel de grasa corporal.

Pacientes con un IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup> tienen hiperinsulinemia postprandial y baja sensibilidad insulínica, pero los pacientes con sobrepeso presentan diferentes espectros de sensibilidad insulínica sugiriendo un componente inherente para la resistencia insulínica (Abbasi 2002; Grundy 2004). Esto se ve en poblaciones como en el sur de Asia, en el que la insulino resistencia se observa con un IMC por debajo de 25 Kg/m<sup>2</sup> y al parecer contribuye a la alta prevalencia de DM tipo 2 y muerte cardiovascular prematura; esto puede ser debido a la presencia de una resistencia insulínica primaria, que aún teniéndola, empeoraría con la ganancia de peso.

Detrás de la obesidad y la resistencia a la insulina, cada factor está sujeto a una regulación por parte de factores adquiridos y genéticos. Esto lleva a una variabilidad en la expresión de los factores de riesgo. La edad avanzada y el estado proinflamatorio también parecen contribuir a la compleja patogénesis de esta enfermedad.

La resistencia insulínica se acompaña de otras alteraciones como: descenso de apoproteína A-1 y de adiponectina, elevación de apoproteína A y C-III, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno 1, ácido úrico, factores protrombóticos, PCR, homocisteína, leucocitos, citoquinas proinflamatorias o microalbuminuria.



#### 3.5.4. Dislipemia aterogénica

Se caracteriza por un aumento de triglicéridos y niveles disminuidos de cHDL. Pueden presentar otras anormalidades como: aumento de remanentes de lipoproteínas, niveles elevados de apolipoproteína B, partículas de LDL pequeñas y partículas pequeñas de HDL que originan una inflamación vascular y ateroma.

La resistencia insulínica propicia el desarrollo de una dislipemia aterogénica. Primero, la insulina suprime la lipólisis en los adipocitos, por lo que si se altera la señalización insulínica, aumenta la lipólisis, aumentando los ácidos grasos libres. En el hígado, la hiperinsulinemia aumenta el flujo de ácidos grasos libres lo que estimula la producción hepática de triglicéridos y la transcripción de la actividad de enzimas y genes que están relacionados con la biosíntesis de triglicéridos.

Un aumento en la tasa de captación hepática de ácidos grasos libres estimula la secreción de apo B 100, que origina un aumento de partículas que contienen Apo B, que es el core de las lipoproteínas aterogénicas.

En condiciones fisiológicas, la insulina inhibe más que aumenta la secreción de VLDL a la circulación sistémica. Esta respuesta es, en parte, un efecto de la insulina en la degradación de apo B ya que la insulina normalmente degrada apo B, a través de la vía PI3K, por lo que al estar alterada, aumenta la producción de VLDL.

La resistencia a la insulina puede reducir las concentraciones de lipoprotein lipasa en los tejidos periféricos, de forma más importante en el tejido adiposo que en el músculo y es el mediador mayor del aclaramiento de VLDL. Por eso, la hipertrigliceridemia es el resultado del aumento de producción de VLDL y de una disminución en su aclaramiento. Sin embargo, la alteración en la lipoprotein lipasa parece contribuir menos a la hipertrigliceridemia que la sobreproducción de VLDL. Las partículas VLDL son metabolizadas en pequeñas partículas de LDL que promueven la formación de ateroma.

La hipertrigliceridemia es consecuencia de todo este proceso y es un excelente reflejo de la resistencia insulínica. Todas estas anormalidades se han visto implicadas, independientemente, en la aterogénesis (Grundy 2004; Eckel 2005).



La otra alteración observada en estos pacientes es la reducción de HDL colesterol. La composición de HDL se modifica con niveles altos de triglicéridos. En presencia de hipertrigliceridemia existe un descenso en el contenido de colesterol de HDL y hace que las partículas sean más densas y pequeñas.

Estas partículas LDL parecen ser más aterogénicas por su toxicidad endotelial, su buena adherencia a los glicosaminoglicanos o su susceptibilidad para la oxidación, entre otros. En algunos estudios esta alteración es un factor independiente de riesgo vascular, no obstante, lo más frecuente es que esté relacionado con los cambios observados en las otras lipoproteínas y factores de riesgo (Eckel 2005).

### **3.5.5. Estado proinflamatorio**

El síndrome metabólico se asocia a un estado protrombótico y proinflamatorio asociado con niveles elevados de PCR, IL-6 y PAI-1 y fibrinógeno, como marcadores de actividad protrombótica, que se originan por el exceso de tejido adiposo y la liberación de citoquinas proinflamatorias (figura 27) (Grundy 2004).

Estos marcadores se asocian con aumento de riesgo cardiovascular y DM tipo 2 (Hu FB 2005), aunque las adipoquinas y los marcadores inflamatorios solo puedan explicar una pequeña parte de esta asociación. El uso de estos marcadores inflamatorios todavía es desconocido y su poder predictivo aún se ignora (Koh 2005).

La inflamación es fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. El daño en las células endoteliales y células musculares lisas activa a proteínas, quimiocinas o quimioquinas, citoquinas, sustancias protrombogénicas y metaloproteinasas y se evidencia, a través de la presencia de diferentes marcadores circulantes como la PCR y en diferentes procesos celulares.



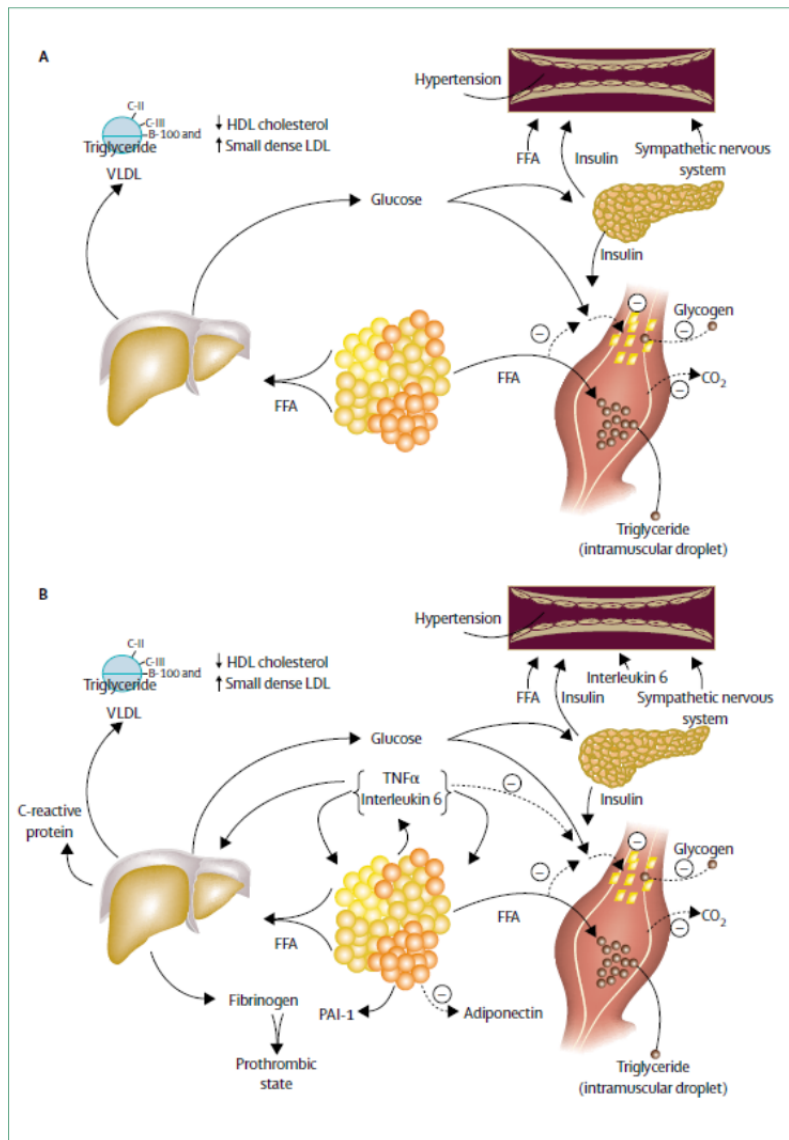
### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Los estados proinflamatorios aumentan la señalización inmune innata que activa a NF Kappa beta, que regula la transcripción de moléculas de adhesión vascular y moléculas de adhesión intercelular (ICAM). NF Kappa beta activa genes que codifican factores quimiotácticos a los vasos celulares y sintetiza citoquinas proinflamatorias y macrófagos. ICAM parece que se relaciona con la obesidad central y sus niveles están más elevados en pacientes con enfermedad coronaria. Los pacientes con angina tienen niveles más elevados de MCP-1, en comparación con los sanos (Koh 2005).

La PCR es un factor independiente predictor de riesgo de infarto agudo de miocardio, ictus, enfermedad arterial periférica y muerte súbita, vista en más de 20 estudios prospectivos. La reducción de la progresión de aterosclerosis es paralela a los niveles de PCR. Pacientes con cifras bajas de PCR tienen mejor pronóstico clínico, además aumenta los receptores de angiotensina 1 en células vasculares musculares lisas. El TNF-alfa se asocia con ateroma coronario, es secretado por células endoteliales y mejora el reclutamiento de monocitos en lesiones ateroscleróticas (Koh 2005).

La adiponectina se ha propuesto como el factor protector más importante en la enfermedad vascular, es antiinflamatoria, mejora la sensibilidad insulínica y actúa a través de la vía del factor nuclear beta que disminuye la expresión intracelular de moléculas de adhesión y células endoteliales (Lindsay 2004).

En el hígado, inhibe la expresión de enzimas de gluconeogénesis y la tasa de producción endógena de glucosa. En el músculo, aumenta el transporte de glucosa y mejora la oxidación de ácidos grasos, en parte por la activación de AMP-Kinasa.



A: Ácidos grasos libres (FFA) son liberados en gran cantidad por el aumento de la masa de tejido adiposo. Producen un aumento en la producción de glucosa, triglicéridos y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las anomalías lipídicas incluyen reducción de colesterol de alta densidad (HDL) y un aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL). FFA reduce la sensibilidad insulínica en el músculo inhibiendo la captación de glucosa mediado por insulina. Los defectos asociados incluyen una reducción en conversión de glucosa a glicógeno y aumento de triglicéridos. El aumento en la circulación de glucosa y FFA, aumenta la secreción de insulina originando una hiperinsulinemia que, a su vez, aumenta la reabsorción de sodio y estimula la actividad del SNS y contribuye a la HTA y puede aumentar los niveles de FFA.

B: Superimuesto y contribuyendo a la resistencia insulínica producido por el exceso de FFA, son los efectos paracrinos y endocrinos del estado proinflamatorio. Producido por una variedad de células en el tejido adiposo incluido adipocitos y monocitos derivados de macrófagos, el aumento de secreción de IL-6 y TNF-alfa entre otros, que resulta en resistencia insulínica y lipólisis de depósitos de triglicéridos a FFA circulante. IL-6 y otras citoquinas también están elevadas y pueden mejorar la producción de glucosa, VLDL producido por hígado y resistencia insulínica en el músculo. Citoquinas y FFA pueden aumentar la producción de fibrinógeno y PAI-1 por el hígado que complementa la sobreproducción de PAI-1 por el tejido adiposo. Esto origina un estado protrombótico. Reducciones en la producción de citoquinas antiinflamatorias e insulino sensibilizantes y están asociados con el síndrome metabólico y puede contribuir a la patofisiología de este síndrome.

Figura 27 - Fisiopatología del síndrome metabólico. Eckel 2005.



#### 3.5.6. Intolerancia a la glucosa

Los defectos en la acción de la insulina en el metabolismo de glucosa, incluye deficiencias en la habilidad de la hormona de suprimir la producción de glucosa por el hígado, de mediar la captación de glucosa y el metabolismo en los tejidos insulino sensibles.

La relación entre la glucosa en ayunas alterada, la tolerancia de glucosa alterada y la insulina resistencia, se ha visto en humanos y primates. Para compensar los defectos en la acción de insulina, la secreción de insulina y/o el aclaramiento debe ser modificado para lograr una euglucemia sustancial. Si esta compensación falla, los defectos en la secreción de insulina predominan.

La resistencia en las células beta implica que la señal que genera la secreción de insulina-glucosa dependiente, ha sido modificada y los ácidos grasos se erigen como la principal señal sustituta. Aunque estos ácidos pueden estimular la secreción de insulina, el aumento y la exposición prolongada a excesivas concentraciones resulta en caídas de la secreción de insulina.

La insulina también puede tener ejercer una regulación feedback en su propia concentración. La importancia de este sistema viene de los experimentos en ratones en los que se delecionaba los receptores insulina específicos. Cuando el receptor se delecionaba en el músculo, no había hiperglucemia, sin embargo la deleción del receptor de insulina en las células beta, producía una progresiva intolerancia a la glucosa y a la diabetes.

Los pacientes con síndrome metabólico tienen 5 veces más de riesgo de desarrollar diabetes comparado con personas sin síndrome metabólico (Stern 2004; Alberti 2009) aunque se puede asumir que este riesgo es debido a que los pacientes con síndrome metabólico presentan una alteración de la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa.

Estos individuos tienen de 5-7 veces más riesgo de desarrollar DM que los que tienen niveles de glucosa normal. Quizás, la causa por la que se deba este aumento de riesgo es por la disfunción de las célula beta consecuencia de la lipotoxicidad (Grundy 2012).





La prediabetes tiene un impacto pequeño en la enfermedad microvascular mientras que tiene cierto poder predictivo en las complicaciones macrovasculares, aunque esta última asociación parece ser más debido a la presencia de síndrome metabólico, de ahí la importancia en prevenir este estado.

### **3.5.7. Hipertensión**

La hipertensión es el componente más prevalente del síndrome metabólico y se encuentra en el 50-76% de los pacientes. La obesidad y la insulina se asocian a un aumento de la tensión arterial y el mecanismo parece multifactorial.

La relación entre la resistencia insulínica e hipertensión ha sido establecida, a través de diferentes mecanismos. El más importante es que la insulina es vasodilatadora cuando se administra de forma intravenosa a personas con peso normal y presenta como efecto secundario la reabsorción renal de sodio que parece que aumenta solo en blancos, no en africanos o asiáticos.

Cuando existe resistencia insulínica se pierde el efecto vasodilatador aunque persiste la reabsorción de sodio. La hiperinsulinemia estimula de forma crónica el tono simpático y la antinatriuresis (Lau 2006). Sin embargo, al medir HOMA o HOMA-IR, la resistencia insulínica solo contribuye modestamente al aumento de prevalencia de HTA en este síndrome (Eckel 2005).



#### 3.5.8. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es la vía final de muchos factores de riesgo que participan en desarrollo de aterosclerosis. Las células endoteliales tienen funciones mecánicas y biológicas. El endotelio detecta y responde a estímulos fisiológicos y patológicos y produce sustancias vasoactivas como óxido nítrico, prostaciclina y endotelinas.

La expresión endotelial de moléculas de adhesión celular gobierna la interacción con leucocitos y monocitos circulantes afectando a la inflamación y con plaquetas circulantes afectando a la homeostasis y trombosis.

El endotelio modula la respuesta de células musculares vasculares que contribuye a la formación de la íntima durante el desarrollo de placas de aterosclerosis. La función endotelial normal protege frente a estos procesos (Huang 2009).

La respuesta normal del endotelio se afecta con productos de glicación, citoquinas, adipocinas inflamatorias y ácidos grasos libres que activan el factor Kappa Beta. La disfunción endotelial se caracteriza por una reducción de óxido nítrico originando la agregación de plaquetas y factores de crecimiento en las paredes de los vasos y aumentando las endotelinas, que son vasoconstrictoras y las citoquinas proinflamatorias. La inflamación contribuye a la disfunción endotelial y viceversa. El descenso de óxido nítrico activa la aterosclerosis, por eso se entiende que los marcadores de inflamación reflejan el aumento de del riesgo cardiovascular, que al final traduce su asociación a una respuesta inflamatoria sistémica.



### **3.5.9. Otras manifestaciones asociadas al síndrome metabólico**

Los individuos con este síndrome parecen susceptibles de padecer otras enfermedades como: alteraciones del sueño, asma, esteatosis hepática, ovario poliquístico y algunas formas de cáncer (Grundy 2004).

Aunque no están incluidas dentro de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico, el hígado graso es común, no obstante, en la esteatohepatitis no alcohólica, la acumulación de triglicéridos y la inflamación coexisten. Es un problema de salud importante ya que el síndrome metabólico puede ser causa de hepatocarcinoma celular, fibrosis y cirrosis, así como de colangiocarcinoma intrahepático y enfermedad hepática terminal (Marceau 1999).

El consumo de cigarrillos y una vida sedentaria producen muchos criterios mayores de síndrome metabólico. La hiperuricemia se produce por un defecto en la reabsorción tubular renal por resistencia insulínica y el aumento asimétrico de dimetilarginina, inhibe la óxido nítrico sintasa y se relaciona con disfunción endotelial. Además, aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica y de microalbuminuria (Chen 2007).



#### **3.5.10. Estudios de síndrome metabólico y riesgo vascular**

Numerosos estudios han demostrado que la presencia de síndrome metabólico se asocia a un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas, a través de los elementos que forman parte de su patogenia y que se ha desarrollado previamente (Lakka 2002; Ford 2005; Stern 2004).

A continuación, resumimos algunos de los últimos estudios en los que se ha evidenciado esta conexión.

**Estudio DECODE** (Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe):

Este estudio se basaba en 11 cohortes europeas. Compararon 6156 hombres y 5356 mujeres sin DM entre 30 y 89 años y se confirmó que los pacientes sin DM con SM, tenían riesgo elevado de muerte por todas las causas, así como de enfermedad cardiovascular.

Las Hazard Ratio fueron de 1,44 y 2,26 en hombres y 1,38 y 2,78 en mujeres, en comparación con los que no tenían síndrome metabólico, tras ajustar por la edad, concentraciones de colesterol y tabaco (Hu G 2004).

#### **Estudio Botnia:**

Isooma desarrollo este estudio en el que participaron 4483 sujetos con edades entre 35-70 años en Finlandia y Suecia, para intentar determinar el riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico.

En sujetos con DM, intolerancia a glucosa, glucosa alterada en ayunas o insulino resistencia con tolerancia normal de glucosa, se definió el síndrome metabólico como la presencia de al menos dos de los siguientes factores: hipertensión, dislipemia o microalbuminuria.

En mujeres y hombres, respectivamente, el síndrome metabólico se vio en un 10 y 15% de sujetos con tolerancia normal de glucosa y en un 42 y 64% de aquellos con glucosa en ayunas alterada y tolerancia de glucosa alterada y en un 78 y 84% en pacientes con DM tipo 2.



El riesgo de enfermedad coronaria e ictus aumentó tres veces en sujetos con síndrome metabólico ( $p=0,001$ ). La mortalidad cardiovascular se elevó de forma marcada en sujetos con síndrome metabólico (12 vs 2,2 %;  $p=0,001$ ).

La combinación de obesidad, HTA y dislipemia fue la más común en pacientes con intolerancia o glucosa en ayunas y diabetes. La combinación de HTA y dislipemia fue la segunda más frecuente en pacientes con tolerancia normal de glucosa, con porcentajes del 8% y 5% en hombres y mujeres. En pacientes con glucosa en ayunas alterada e intolerancia a la glucosa, en un 16% y 14%, para hombres y mujeres y en diabéticos, un 31 y 36% en hombres y mujeres y tenía la mayor influencia en el riesgo cardiovascular.

La HTA se asociaba fuertemente con enfermedad cardiovascular en pacientes con tolerancia normal con un RR de 2,33 ( $p=0,001$ ). La dislipemia se asociaba con riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 2, con un RR de 1,84 ( $p=0,001$ ) y en sujetos con intolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas alterada, la resistencia insulínica confería un gran riesgo de enfermedad cardíaca con un RR de 2,18 ( $p=0,06$ ).

La inclusión de microalbuminuria ha sido cuestionada por su infrecuencia y falta de asociación con resistencia insulínica en algunos estudios. De todos los componentes individuales del síndrome metabólico, la microalbuminuria confería significativamente el mayor riesgo de muerte con un RR de 2,80 y se erige como marcador importante de riesgo cardiovascular.

El riesgo cardiovascular fue mayor con la agrupación de factores de riesgo, que el riesgo de cada componente individual (Isomaa 2001).

#### **Estudio Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study:**

Se realizó en Finlandia, con el objeto de estudiar factores de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca. Se estudiaron 2682 hombres con edades de 42, 48, 54 y 60 años (Lakka 2002).

La medida a determinar fue muerte debida a enfermedad coronaria, cardiovascular u otra causa, entre varones con síndrome metabólico y sin síndrome metabólico, usando definiciones basadas en los criterios de los grupos NCEP-ATP III y WHO.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

La prevalencia de síndrome metabólico fue del 8,8% a 14,3% según la definición. Hubo 109 muertes de las cuales 46 y 27 fueron por enfermedad isquémica y cardiovascular, respectivamente. Se usaron 13 factores asociados con el síndrome metabólico y riesgo cardiovascular que explicaban el 18% de variabilidad.

Los hombres con síndrome metabólico tuvieron según la NCEP de 2,9 (IC 95%; 1,2-7,2) a 4,2 (IC 95%; 1,6-10,8) veces más probabilidad de morir y con la definición de la WHO la probabilidad de morir por enfermedad cardíaca coronaria fue de 2,9 (IC 95%; 1,2-6,8) a 3,3 (IC 95%; 1,4-7,7), tras ajustar por factores de riesgo convencionales.

El síndrome definido por la WHO se asociaba con 2,6 (IC 95%; 1,4-5,1) a 3 (IC 95%; 1,5-5,7) veces mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular y de 1,9 (IC 95%; 1,2-3) a 2,1 (IC 95%; 1,3-3,3) mayor mortalidad por todas las causas.

Los sujetos en el cuartil más alto de distribución de síndrome metabólico tenían 3,6, 3,2 y 2,3 veces más probabilidad de morir por enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardiovascular y cualquier causa, respectivamente.

La enfermedad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa estaba aumentada en hombres con síndrome metabólico, incluso aunque no tuvieran diabetes o enfermedad cardiovascular de base.

#### **Alexander 2003:**

Clasificaron a adultos mayores de 50 años del grupo NHANES III, en grupos con síndrome metabólico con presencia o no de DM, para cuantificar el aumento de prevalencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico (Alexander 2003).

Los varones de más de 50 años mostraban una OR de 2,07 para enfermedad cardiovascular (14% con SM frente a 9% sin el) siendo más elevada para los sujetos para diabéticos.

La prevalencia de SM fue del 44% según los criterios de NCEP. El 85% de pacientes con diabetes tenía SM y solo el 13% de diabéticos no presentaba SM.



Los sujetos sin síndrome metabólico independientemente del estado de diabetes, eran los que menor prevalencia de enfermedad cardiovascular tenían, (7,5% con diabetes frente al 8,7% sin diabetes), que podía ser atribuido a menores niveles TG, cHDL y tensión arterial.

Comparado con los sujetos con SM, aquellos con DM sin SM no tenían un riesgo aumentado de enfermedad cardíaca coronaria. Los sujetos con SM sin DM tenían mayor prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria (13,95%) y aquellos con ambas patologías tenían la mayor prevalencia (19,2%), comparado con los que no tenían ninguno.

Es decir, el SM era un predictor univariante significativo de prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria con una OR de 2,07 (IC 95%; 1,66-2,59) aunque la TA, cHDL y diabetes pero no el SM, fueron predictores significativos multivariantes de prevalencia de enfermedad cardíaca.

La prevalencia, por tanto, de enfermedad cardíaca se veía aumentada con la presencia de SM.

Entre todos los diabéticos, la prevalencia de SM fue muy alta y aquellos con DM y SM tenían la mayor prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria. Entre los sujetos con DM la prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria fue mayor, comparada con los sujetos con SM pero sin DM. Individuos con DM y sin SM no tenían mayor prevalencia de enfermedad cardíaca que los que no tenían ninguno.

Estos resultados requieren más investigaciones para demostrar si los sujetos diabéticos que no tienen SM, tienen menor riesgo cardiovascular que los que lo tienen.

#### **Malik 2004:**

Desarrolló un estudio con 6255 sujetos con edades entre 30 y 75 años, con un 54% de mujeres, pertenecientes a la cohorte NANHES II (Second National Health and Nutrition Examination Survey) y fueron seguidos durante  $13,3 \pm 3,8$  años. El SM se definió por los criterios de NCEP y se observó que la mortalidad por enfermedad arterial coronaria, para sujetos con SM era de 2,02 (IC 95%; 1,42-2,89) mientras que los individuos con enfermedad cardiovascular de base tenían riesgo mayor, con una hazard ratio de 4,19 (IC 95%; 3,04-5,79).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Respecto a la mortalidad por enfermedad cardiovascular la hazard ratio fue de 1,82 (IC 95%; 1,40-2,37) y 3,14 (IC 95%; 2,49-3,96), respectivamente, para todas las causas de mortalidad.

Las personas con SM pero sin DM tenían una HR de mortalidad por enfermedad arterial coronaria de 1,65 (IC 95%; 1,10-2,47). Los sujetos con DM tenían 2,87 (IC 95%; 1,84-4,47), los sujetos con enfermedad cardiovascular de base sin DM, tenían una HR de 3,89 (IC 95%; 2,79-5,43) y por último, el grupo de sujetos con DM y enfermedad cardiovascular (CVD) tenía el mayor riesgo con una HR de 6,45 (IC 95%; 4,24-9,79).

Es decir, en personas con SM pero sin DM, la mortalidad por ambas causas permanecía elevada, siendo la diabetes el predictor de esto.

Aquellos con 1 o 2 factores de SM también presentaban riesgo alto de mortalidad de CVD y enfermedad arterial coronaria (CHD) con una HR de mortalidad de enfermedad cardiovascular que fue de 2,10 (IC 95%; 1,05-1,49) y si presentaban SM, incluida la diabetes, tenían una HR de 3,51 (IC 95%; 1,81-6,81). Aquellos con SM sin DM (3 de 5 factores) la HR era de 2,87 (IC 95%; 1,44-5,73) y para aquellos con DM, la HR era de 5,02 (IC 95%; IC 2,47-10,23).

Los riesgos fueron mayores para los que tenían enfermedad cardiovascular preexistente y para los que combinaban este antecedente con DM.

El SM se asoció con un aumento de riesgo de muerte para enfermedad cardíaca y cardiovascular y todas las causas. Los pacientes con SM sin DM presentaban riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad elevada. El riesgo de mortalidad total y por enfermedad vascular y cardíaca era prácticamente igual o superior en sujetos con DM, al compararlos con aquellos con enfermedad CV preexistente. El riesgo era superior cuando se combinaban la DM y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Aunque la DM es un equivalente de factor de riesgo cardiovascular, las personas con SM sin DM tienen toda una variedad de riesgo y la mortalidad por todas las causas persiste.





El riesgo de mortalidad al tener 1 o 2 factores de SM es el doble, sugiriendo que el riesgo no es óptimo a menos que todos los componentes del SM estén ausentes. Se concluye que el SM predice CHD, CVD y mortalidad total, en comparación con los que no tienen SM y predice, como entidad, más que sus componentes individuales y probablemente, sea necesario intensificar el tratamiento de pacientes con SM incluso en los que tienen 1 o 2 factores (Malik 2004).

### **Study Atherosclerosis Risk in Communities:**

McNeill encontró que la población sin enfermedad arterial coronaria, ictus o diabetes, la presencia de SM en hombres y mujeres hacía que tuviesen de 1,2-2 veces más probabilidad de desarrollar enfermedad arterial coronaria. El riesgo relativo de mortalidad por enfermedad cardiovascular asociado con DM era mayor en mujeres que en hombres y la presencia de DM eliminó la brecha de género en la incidencia de enfermedad cardiovascular (McNeill 2005).

Según la ADA, la mortalidad por enfermedad cardiovascular es del 5-80% en pacientes con DM. La hipótesis es que la DM no es una causa directa de CVD sino más bien una secuela aterosclerótica de precursores compartidos. El SM comparte antecedentes que aumenta el riesgo de DM y de CVD en los individuos. Es importante identificar estos individuos e investigar la actuación de una intervención precoz en las vías de ambas enfermedades, redefinir el concepto de SM y determinar si tratando las situaciones subyacentes con la resistencia insulínica, se prevendría la enfermedad arterial coronaria en estos pacientes.

### **The West of Scotland Coronary Prevention Study:**

Sattar estudió a 6447 varones e intentó predecir el riesgo de enfermedad arterial coronaria y la incidencia de DM en 5974 varones durante un seguimiento de 4,9 años. Encontró que el SM aumentaba el riesgo de enfermedad coronaria con una HR de 1,76 (IC 95%; 1,44-2,15) y de DM con una HR de 3,50 (IC 95%; 2,51-4,90). Los varones con 4 o 5 condiciones de SM tenían 3,7 veces más de riesgo de enfermedad coronaria cardíaca y 24,5 veces más de riesgo de desarrollar DM comparado con los varones con ninguno ( $p < 0,0001$ ) (Sattar 2003).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

#### Otros estudios:

En tres metaanálisis que incluyen muchos de los mismos estudios, encontramos que el síndrome metabólico aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular con una HR de 1,53-2,18 y todas las causas de mortalidad con una HR de 1,27-1,60. El aumento parece estar relacionado con la agrupación de factores de riesgo o la insulina resistencia asociados con el síndrome metabólico, más que por la simple obesidad.

Esto se ilustra porque en un estudio de la cohorte Framingham, los obesos sin síndrome metabólico no tenían un aumento de DM o CVD. Los obesos con síndrome metabólico tenían 10 veces más riesgo de DM y 2 veces más de riesgo de CVD, que las personas con peso normal y sin SM. Los sujetos con peso normal y SM tenían 4 veces más riesgo de DM y 3 veces más de riesgo de desarrollar de CVD (Meigs 2006).

Por eso, no todos los obesos moderados tienen el mismo riesgo de desarrollar ECV/CVD y esto parece que depende de la sensibilidad insulínica. El riesgo también podría estar relacionado con la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica en pacientes con síndrome metabólico. Es lógico asumir que este riesgo sea fruto de una combinación diversa en la que se incluya historia familiar, hiperglucemia o inflamación.

Hemos visto que numerosos autores como McNeill, Isomaa o Sattar describen como el SM predice el desarrollo de enfermedad cardiovascular. No obstante, no todos los estudios epidemiológicos encuentran que el riesgo de ECV sea más elevado en sujetos con SM. Probablemente, los factores individuales predicen bien y el riesgo asociado a este SM no es mayor que la suma de sus componentes (Stolar 2007).

Resnick en un estudio entre nativos americanos que tenían riesgo alto de DM no logró demostrar que los pacientes con SM tenían más riesgo cardiovascular asociado y parecía que esta entidad no predecía más que los componentes individuales (Resnick 2003).



Bruno intentó establecer el papel predictivo del SM según los criterios de la OMS, independientemente de los factores de riesgo cardiovasculares convencionales. Analizó una población de 1565 sujetos a la que se realizó un seguimiento de 11 años, pertenecientes a una cohorte con DM tipo 2. Encontró que la prevalencia de SM en esta población diabética era alta del 75,6%. El SM no era predictor durante los años de seguimiento, de mortalidad cardiovascular y había un riesgo dos veces mayor, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular, en sujetos diabéticos con solo un componente de SM, en comparación con la presencia únicamente de diabetes. Al categorizar a los sujetos diabéticos según tenían SM o no, no proporcionó mayor predicción comparado con sus componentes individuales (Bruno 2004).

En diferentes estudios se observa que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en un 52% de los pacientes con DM tipo 2 (Morrish 2001). La DM tipo 2 es un factor predictor de riesgo cardiovascular que aumenta dos veces el riesgo en varones y dos-tres veces el riesgo en mujeres. Además, los pacientes con diabetes tienen más tendencia a tener enfermedad severa y es más probable que mueran por las complicaciones de esta enfermedad (Lindsay 2004).

Lorenzo, en la cohorte San Antonio Heart Study (Lorenzo 2003) y Wilson (Wilson 2005) encuentran que la presencia de SM predice el desarrollo de DM, aunque haya otros factores que predicen más como la obesidad, dislipemia o hiperglucemia, que se correlacionan con la resistencia insulínica que se observa en el 90% de pacientes con DM tipo 2. En estos estudios el riesgo de muerte debido a enfermedad arterial coronaria es 2,5 veces mayor en los individuos con SM, en comparación con los sujetos sanos.

El riesgo de DM tipo 2 se ha demostrado en estudios prospectivos (Klein 2002). En un metaanálisis de 16 estudios intentaron examinar la asociación entre SM y la incidencia de DM, observándose como a pesar de las diferentes definiciones, que aportan distintos riesgos, es un predictor significativo de DM en diferentes poblaciones con un RR promedio de 3,5-5,2 y es mayor que la asociación de SM con eventos cardiovasculares con un RR de 1,5-2. Probablemente, esta asociación más fuerte se deba a que alguno de sus componentes, en especial, la glucosa en ayunas alterada o el perímetro abdominal se asocian más con el riesgo de DM (Ford 2008).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Parece que el riesgo de DM aumenta con el número de componentes del síndrome (Klein 2002), mientras que el síndrome metabólico aumenta el riesgo de DM, aunque no está claro, si añade más información.

Hay numerosas herramientas que han ido surgiendo en los últimos años para estimar el riesgo cardiovascular a 10 años, valorando diferentes factores de riesgo como: tabaco, TA, cHDL, edad, sexo, o diabetes. La más conocida es el Framingham score que incluye obesidad, triglicéridos, glucosa en ayunas. Existen otros como el Quebec Cardiovascular Study que engloba: insulina en ayunas, triglicéridos, apo B, LDL pequeñas y perímetro abdominal. El algoritmo de riesgo PROCAM (del inglés, Prospective Cardiovascular Munster) incluye triglicéridos e historia prematura familiar de enfermedad coronaria.

Existen otros métodos para establecer este riesgo, ya que este síndrome no contempla otros factores importantes como la historia familiar o no tiene en cuenta otros factores claramente relacionados con el riesgo de sufrir un evento cardiovascular como cLDL, tabaquismo, edad o sexo, que parece que pueden predecir mejor que la DM u otros componentes.

Además, el empleo de puntos de corte para identificar a pacientes en peligro es también arbitrario e implica un umbral de riesgo a diferencia de un continuo de riesgo. Por todo ello, su potencia predictora es menor que otras usadas con el mismo fin como el Framingham score. No tanto identifica a pacientes con riesgo de desarrollar estas enfermedades, sino que identifica a un subgrupo especial que parece compartir la misma fisiopatología.

Parece evidente que una patología que engloba diferentes factores de riesgo, producirá un riesgo mayor que un factor de riesgo individual. Esta conclusión parece implícita en las ecuaciones de riesgo de Framingham que incorporan muchos de los componentes de síndrome metabólico. En esta cohorte de 3323 sujetos, analizados durante 8 años, se estudió la relación entre el síndrome metabólico y el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular.



Los investigadores de Framingham examinaron si el síndrome metabólico aumentaba el riesgo más allá de los factores de riesgo usuales del algoritmo de Framingham. Se incluyeron y excluyeron pacientes con diabetes y se analizaron diversos modelos: criterios de ATP III, síndrome metabólico, edad, factores de Framingham más un único factor de riesgo de síndrome metabólico y factores usuales de Framingham más síndrome metabólico como una variable única.

Los resultados indicaron que no había más ventaja al añadir este síndrome como factor de riesgo, a la estimación de riesgo establecida por Framingham, probablemente, porque este síndrome engloba factores ya tenidos en cuenta en dicha ecuación como: la edad, tensión arterial, colesterol total, diabetes y HDL colesterol y proporciona poco poder de predicción adicional.

En esta misma cohorte se estableció que, además, era altamente predictivo de establecimiento de novo de nueva diabetes. Al menos, la presencia de diabetes en la mitad de sujetos se explicaría por la presencia de criterios ATP III de síndrome metabólico (Grundy 2004).

Framingham mostró que los hombres con síndrome metabólico tenían un riesgo de desarrollar diabetes a los 10 años de más del 20%, por eso muchos pensaron que sería útil en el manejo de riesgo. Los investigadores de Oxford habían desarrollado un modelo de riesgo en un estudio el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) que constituía una base de datos que tenía más de 500 eventos cardiovasculares. Este estudio difiere del algoritmo de Framingham porque en el se incluye la medida de glucemia y la duración de la diabetes. Los estudios de otras poblaciones diabéticas encuentran que las ecuaciones de Framingham considerablemente infraestiman el riesgo de enfermedad cardiovascular e ictus, mientras que el riesgo de UKPDS es más robusta la estimación (Grundy 2004).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Dado que el síndrome metabólico y la DM tipo 2 parecen aumentar el riesgo vascular, la NCEP recomienda manejar a las personas con DM tipo 2 como si esta fuera un equivalente de CHD. El síndrome metabólico se identifica como importante marcador de riesgo cardiovascular en pacientes sin diabetes (NCEP 2001). Aunque la DM se define como equivalente de riesgo cardiovascular en las personas con síndrome metabólico sin DM, el riesgo aumentado permanece. Incluso con 1 o 2 factores de síndrome metabólico siguen teniendo dos veces más de riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad (Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001).

#### **3.5.11. Implicaciones clínicas**

El síndrome metabólico es un importante factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. En la práctica clínica diaria, la principal utilidad del concepto de síndrome metabólico es identificar a los pacientes en riesgo elevado de desarrollar DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular, ya que son entidades con una tasa alta de mortalidad y que requieren un tratamiento agresivo y una modificación de su estilo de vida, de ahí la importancia del reconocimiento del síndrome metabólico en los estadios precoces antes del desarrollo de enfermedades.

Para el clínico, el reconocimiento en un paciente de un síndrome metabólico, sirve para darnos cuenta que tenemos que indagar en la búsqueda de otros factores de riesgos que pueden estar ocultos y no ser evidentes como un estado proinflamatorio y otra serie de factores metabólicos que frecuentemente se agregan a este estado, por eso surge su papel novel como herramienta para calcular riesgo de enfermedad cardiovascular. El riesgo de enfermedad cardiovascular es el objetivo primario clínico del síndrome metabólico. Además, el riesgo de desarrollar diabetes es alto y esta es un factor de riesgo cardiovascular.



El manejo de este síndrome requiere dos objetivos mayores terapéuticos que son recomendados por la AHA y las guías de la sociedad de endocrinología. El primero, consiste en tratar las causas subyacentes como la obesidad, el sobrepeso y la inactividad física, mediante la pérdida de peso o la realización de ejercicio. En segundo lugar, hay que tratar los factores de riesgo cardiovascular, si persisten a pesar de las modificaciones del estilo de vida. De manera que hay que realizar una intervención multifactorial para prevenir la DM y reducir el riesgo vascular, siendo la dislipemia aterogénica la diana característica de esto.



## 3.6. SÍNDROME METABÓLICO Y HUESO

### 3.6.1. Relación entre osteoporosis y enfermedad cardiovascular

En los últimos años se ha descrito la existencia de una relación entre la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares, basada en que ambas comparten mecanismos patogénicos comunes como vida sedentaria, hábito tabáquico, déficit de hormonas sexuales, bajo grado de inflamación o aumento de estrés oxidativo, aunque no se conoce con exactitud (tabla 13) (Kim YS 2010).

Un nexo importante que refleja la asociación entre la masa ósea y la mortalidad cardiovascular es la demostración en diferentes estudios, que la densidad mineral ósea baja parece ser un factor de riesgo para la mortalidad cardiovascular, en ambos sexos (Kado 2000; Browner 1991).

En el estudio SOF (del inglés, The Study of Osteoporotic Fractures) se observó que cada aumento de desviación estándar (DE) en la densidad mineral ósea, se asociaba con un aumento de 1,3 veces la mortalidad cardiovascular en mujeres de más de 65 años (Kado 2000). Estudios posteriores mostraron una asociación similar (Trivedi 2001; Mussolino 2003).

El hecho de que ambas patologías incrementen su prevalencia con la edad, ha hecho que este último elemento haya sido considerado durante muchos años como el principal factor que contribuía a la patogenia. Sin embargo, su desarrollo en poblaciones más jóvenes insinúa la teoría de que la edad es solo un elemento más.

Entre las hipótesis generadas, está el hecho de que comparten factores etiológicos comunes como la actividad física, la ingesta de alcohol o tabaco, la menopausia o la hipertensión que explican, en parte, ambas enfermedades. Otros elementos importantes son las citoquinas, hormonas sexuales, lípidos, vitamina K y vitamina D.





La inflamación es fundamental en la aterogénesis y en la pérdida ósea y está mediado por numerosas citoquinas como IL-1, TNF-alfa o IL-6, que se incrementan con la edad. Estas citoquinas estimulan los osteoclastos y producen una pérdida ósea, a la vez que se asocian con mayores eventos cardiovasculares. El sistema OPG/RANK/RANKL es un regulador de la resorción ósea que también participa en la calcificación vascular y es un inhibidor de la vitamina D y de la warfarina. Sus polimorfismos relacionan el riesgo de osteoporosis con la enfermedad vascular.

El déficit de estrógenos es el principal elemento relacionado con la pérdida ósea relacionada con la edad. El estrógeno parece tener un efecto protector cardiovascular en mujeres y el estradiol previene de la disfunción endotelial regulando el óxido nítrico e inhibe la proliferación de moléculas de adhesión y migración de células musculares lisas, además de mejorar el perfil lipídico. Los andrógenos tienen un efecto similar.

El óxido nítrico es una molécula pleiotrópica que desempeña un papel en la función vascular y el hueso. Es producida por un grupo de enzimas NO sintasa que catalizan la conversión de L-arginina a NO y citrulina. Una de las isoformas que es la isoforma constitutiva de NOS (cNOS) produce NO en pequeñas cantidades en demanda al calcio dependiente. La isoforma cNOS está presente en el endotelio ligado a tejidos vasculares y osteocitos y responde a diferentes estímulos como estrógenos, estatinas, carga mecánica o esfuerzos. La forma inducible (iNOS) es calcio independiente y puede ser inducida en el endotelio, osteocitos o células inflamatorias.

Tiene efectos que protegen frente al ateroma inhibiendo plaquetas, células de adhesión, favoreciendo la dilatación vascular y en el hueso parece inhibir la actividad de resorción. La ausencia en ratones de cNOS produce hipertensión, disfunción endotelial, menor DMO, estrechamiento cortical, menor número y función de los osteoblastos. La isoforma iNOS acentúa la pérdida ósea mientras que la deficiencia de cNOS acelera la aterosclerosis y osteoporosis (McFarlane 2004).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Los lípidos oxidados en el espacio subendotelial promueven la calcificación arterial mientras que su acúmulo a nivel subendotelial inhibe la mineralización. El efecto adverso de la dislipemia se debe a un aumento de los productos de oxidación lipídica que se acumulan en el endotelio produciendo aterogénesis. Por eso, la hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA-reductasa) o estatina tienen un efecto protector en el hueso (Burnett 2002) y los bifosfonatos que inhiben la resorción ósea, actúan también en la síntesis de colesterol. Los lípidos modulan el remodelado óseo y la ateroclerosis en direcciones opuestas (Burnett 2002).

El déficit de vitamina K es sugerido como el elemento común en la pérdida ósea y la calcificación vascular. Niveles bajos de vitamina K se asocian con pérdida ósea y calcificación, probablemente mediada por la proteína Gla y la osteocalcina que participan en el proceso de metabolismo de calcio y calcificación en hueso y tejidos vasculares.

La vitamina D es de sobra conocida por formar parte de la patogénesis de la osteoporosis y se asocia con un aumento de enfermedad cardiovascular, induciendo aterosclerosis (Wang 2008). El hiperparatiroidismo también se ha asociado con calcificación vascular en la enfermedad renal terminal y con riesgo de fractura (Block 2004) y el flujo reducido a las extremidades, que es consecuencia de la aterosclerosis, acaba afectando a la vascularización intraósea, alterando el metabolismo óseo y reduciendo la actividad física. (Farhat 2008).

Existen otros elementos que parecen vincular ambas patologías como: homocisteína, angiotensina, potasio, ácido ascórbico, hiperfosfatemia o estrés oxidativo. Aunque no está claro, es probable que sea importante el origen mesenquimal común de las células adiposas y osteoblastos. Hay factores genéticos comunes a ambas patologías como OPG, matrix-gla proteína, apolipoproteína E (ApoE) o la adiponectina que participa en la formación ósea e inflamación y tiene efectos antiaterogénicos e inhibe la formación ósea estimulando el receptor RANKL y la formación de OPG (Farhat 2008).



Por último, una mención especial para la proteína c reactiva que parece presentar una correlación negativa con la tasa de remodelado óseo (Whitcomb 2004) pero también muestra también una correlación positiva (Koh 2005).

Un estudio reciente muestra una correlación positiva entre PCR y marcadores óseos que implica la posibilidad de que una respuesta inflamatoria asintomática pueda mediar el aumento de remodelado óseo (Koh 2005).

Lee realizó un estudio en 67 varones y 46 postmenopáusicas con SM y examinó la relación entre densidad mineral ósea, marcadores de inflamación y vitaminas antioxidantes. Se midieron niveles de PCR, IL-6, adiponectina, vitamina E y C en suero. Los niveles de PCR fueron significativamente mayores en las mujeres con osteoporosis lumbar, en comparación con las mujeres normales, pero no en hombres. No hubo diferencias significativas entre el grupo normal y el de osteoporosis respecto a los otros marcadores inflamatorios.

Se obtuvo como conclusión que la PCR es un factor independiente predictor de DMO lumbar en mujeres, por lo que podía ser un marcador sensible para predecir DMO lumbar, más que otros marcadores inflamatorios.

En el análisis de regresión múltiple, la vitamina E era una predictora de DMO solo en varones y podía ser por su efecto antioxidante, que tenga un efecto protector contra la deformación ósea inducida por citoquinas. Además, se asociaba a menor riesgo coronario y oxidación de LDL, aunque se requieren más estudios sobre este tema (Lee 2011).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

<b>FACTORES DE RIESGO</b>	<b>SISTEMA VASCULAR</b>	<b>HUESO</b>
<b>Edad</b>	Aumenta la enfermedad vascular.	Disminuye la densidad mineral ósea.
<b>Diabetes Mellitus</b>	Aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular en DM tipo 1 y 2.	DM tipo 1 se asocia con densidad mineral baja. DM tipo 2 es menos claro la densidad mineral baja. En mujeres postmenopáusicas diabéticas aumenta el riesgo de fractura.
<b>Hipertensión</b>	Factor de riesgo de enfermedad cardiovascular establecido.	Aumenta pérdida ósea de cuello femoral en ancianas blancas postmenopáusicas. Descenso de densidad mineral de radio proximal en varones blancos.
<b>Inflamación</b>	Disfunción endotelial, inestabilidad de la placa, aumento de coagulación, vitamina D y calcificación vascular	Aumenta pérdida ósea, producción de NO, apoptosis de osteoblastos y actividad de osteoclastos.
<b>Dislipemia</b>	Disfunción endotelial, disminución de producción de NO, formación de placa, aumenta células de adhesión, disminución de HDL, células vasculares calcificantes y formación de citoquinas, aumento de LDL oxidado.	Descenso de densidad mineral, LDL oxidado inhibe la diferenciación osteoblástica.



<b>Homocisteína</b>	Disfunción endotelial, disminución de NO, peroxidación lipídica y proliferación de células musculares, aumento agregación plaquetaria, mejor actividad tisular, inhibición del activador de plasminógeno y reducción de factor Von Willebrand.	Hiperhomocisteinemia se asocia con menor densidad mineral.
<b>Deficiencia de estrógenos</b>	Disminuye NO, aumentan radicales libres, células adhesión muscular, hipercoagulabilidad, inflamación, reactividad vascular.	Aumento de resorción ósea, actividad de citoquina, descenso de TGF-beta y de vitamina D.
<b>Sedentarismo</b>	Aumenta la disfunción vascular.	Asociado con masa ósea baja.
<b>Genética</b>	OPG, ER-alfa gen, apolipoproteína E; receptor vitamina D, proteína GLA, PPAR gamma, metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR), IL-6, LDLRP polimorfismo.	OPG, ER-alfa gen, apolipoproteína E; receptor vitamina D, proteína GLA, PPAR gamma, metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR), IL-6, LDLRP polimorfismo.

Tabla 13 - Factores de riesgo común para enfermedad cardiovascular y densidad mineral ósea baja. Adaptado de McFarlane 2004.



#### 3.6.2. Síndrome metabólico y hueso

Actualmente, hay muy pocos estudios realizados sobre la asociación del metabolismo óseo y el síndrome metabólico como entidad global.

El síndrome metabólico, tal y como hemos descrito inicialmente, presenta un agrupamiento de factores de riesgo vasculares ligados de diferentes maneras al metabolismo óseo.

Los componentes del SM se asocian con un aumento del riesgo cardiovascular, en el que su coexistencia parece que eleva el riesgo más que la suma de sus factores individuales. Sin embargo, muestran diferentes asociaciones con el metabolismo óseo, masa y fragilidad ósea.

Los resultados de los distintos estudios que han intentado determinar la relación entre SM y osteoporosis o la incidencia de fracturas osteoporóticas, han sido controvertidos.

Algunos estudios han mostrado una asociación positiva entre SM y DMO (Ahmed 2006; Yamaguchi 2009; Kinjo 2007) y otros han declarado una asociación negativa (Von Muhlen 2007; Hwang 2010; Kim 2010). Estas discrepancias pueden ser debidas a diferencias en la metodología, análisis estadístico o a la selección de la población estudiada.

La obesidad, factor integrante del SM, parece tener un papel protector frente a la osteoporosis, atribuido a las adipocinas y estrógenos y a la alta carga mecánica que soporta el esqueleto (Jankowska 2001). En el otro extremo, este síndrome presenta asociado un estado de inflamación sistémica que puede estimular la resorción ósea.

Los sujetos con DM tipo 1 tienen una masa ósea reducida y los niveles de osteocalcina parecen estar disminuidos (Schwartz 2003). El establecimiento de la DM tipo 1 parece que se superpone con el periodo en el que continúa el depósito óseo. Hay estudios que sugieren que en el momento del diagnóstico estos individuos tienen ya osteopenia, por lo que podría no ser una complicación tardía de la enfermedad. El establecimiento de un mejor control metabólico con insulino terapia parece estabilizar la pérdida ósea. También parece que tienen una tasa de fracturas de cadera aumentadas. El mecanismo que estimula la pérdida ósea es desconocido (McFarlane 2004) aunque los modelos en ratones abogan por los efectos nocivos de los productos finales de



una glicación avanzada que inhiben la función de osteoblastos, así como el déficit de osteocalcina observado en modelos humanos y ratones.

La DM tipo 2 y su asociación con la densidad mineral ósea es controvertida. La DM tipo 2 tiene efectos más complejos, inicialmente, produce un aumento en la formación ósea y descende el riesgo de fractura en fase inicial, sin embargo, a largo plazo aumenta el riesgo de fractura por descenso en la densidad mineral ósea (Schwartz 2005), aunque también se ha visto en otras publicaciones que no origina cambios (Strotmeyer 2007).

Clínicamente, se ha visto que el riesgo de fractura es menor en sujetos con DM tipo 2 que en no diabéticos (Van Daele 1995) aunque en otros estudios este riesgo se encuentra aumentado (Forsen 1999). El hecho de que tengan elevada la DMO y la mayor tasa de fracturas se explicarían porque tuviera un descenso en la fuerza o mayor fragilidad ósea que no son medidos por DXA.

La resistencia insulínica o los niveles circulantes de insulina parece que se asocian a densidad mineral ósea (Reid 1993). La insulinopenia o el déficit relativo de insulina que resulta de la resistencia de insulina, tendría un efecto deletéreo en la formación ósea, probablemente, a través de la inflamación causando un aumento de fragilidad. La hiperinsulinemia se ha asociado con formación ósea en DM tipo 2 (Schwartz 2003).

Otros hallazgos son que el hueso diabético está alterado en calidad y el aumento circulante de niveles de metabolitos reactivos de glucosa están implicados en la formación puentes cruzados entre fibras de colágeno y afecta a las propiedades biomecánicas, mediante un aumento de la rigidez y de la fragilidad (Vashishth 2005).

Cambios en los niveles de calcio, vitamina D, insulina, IGF-1, citoquinas o alteraciones en la función vascular y neural pueden contribuir a este proceso (McFarlane 2004).

Las diferencias entre DM tipo 1 y 2 pueden ser debidas a diferencias en el peso, quizás a un aumento en la producción de esteroides en la fase final o por exceso de tejido adiposo asociado con resistencia insulínica.

Hernández y colaboradores, hacen una revisión de los factores integrantes del síndrome metabólico y su relación con el metabolismo óseo.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad y el sobrepeso han sido ampliamente descritos en el apartado previo, destacando la importancia de los estrógenos producidos por el exceso de tejido adiposo y la carga mecánica ejercida sobre el esqueleto.

La relación existente entre la hiperglucemia y el hueso es probablemente la asociación más estudiada en numerosos estudios realizados sobre la población con diabetes mellitus y el desarrollo de fracturas o alteraciones de la densidad mineral ósea (Hernández 2008).

La diabetes, en sí misma, aumenta el riesgo de fractura de cadera (Schwartz 2001). Varios son los mecanismos implicados entre los que destaca un descenso en la absorción intestinal de calcio con aumento de la calciuria y el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario en pacientes con nefropatía, así como una disfunción osteoblástica originada por el déficit del factor de crecimiento 1 y la acumulación del sorbitol. La glucosilación también reduce la función de los osteoblastos y altera el entrecruzamiento de las fibras de colágeno. Otros factores implicados son la neuropatía y miopatía que disminuye el efecto de la carga mecánica, la microangiopatía o la inflamación. Los datos del estudio de DMO e hiperglucemia son incongruentes. Se ha señalado que pacientes con DM tipo 1 presentan DMO baja y los de tipo 2 la pueden presentar elevada (Inzerillo 2004), sin embargo, ambos presentan un aumento en la incidencia de fracturas.

La hipertensión, que es un componente muy prevalente en el síndrome metabólico, origina una hipercalciuria, que a su vez, produce una elevación de la PTH, pudiendo ser la causante de la relación entre HTA y baja densidad mineral ósea, sin embargo faltan estudios que confirmen esto.

Pérez Castrillón demostró una asociación entre HTA y fracturas de cadera solo en mujeres (Pérez-Castrillón 2005), aunque parece también un factor de riesgo para tener densidad mineral baja en varones (McFarlane 2006)





En cuanto a la relación del hueso con las alteraciones lipídicas, no se conoce todavía los mecanismos que relacionan ambos procesos. Algún estudio ha encontrado una relación entre la DMO y valores bajos de cHDL. Adami (Adami 2004) encontró una relación negativa de la DMO lumbar y en cadera con los valores de cHDL y una relación positiva con los triglicéridos. Yamaguchi (Yamaguchi 2002) establece una relación directa, entre la DMO lumbar y del antebrazo y valores de cHDL. Al parecer, el colesterol HDL inhibe la calcificación vascular y regula la diferenciación osteoblástica, de manera que el tratamiento con cHDL inhibe la actividad osteógena inducida por citoquinas inflamatorias como la IL-1 e IL-6 (McFarlane 2006).

La calcificación que se observa en la aterosclerosis y la mineralización ósea comparten diferentes rasgos comunes que lo constituyen como procesos de similares características.

El calcio que se observa en las placas de aterosclerosis presenta una composición similar a los cristales de hidroxapatita vistos en la matriz ósea y expresa diferentes proteínas de la matriz ósea como colágeno tipo 1, Gla, OC, osteopontina u osteonectina, así como células osteogénicas, denominadas células vasculares calcificantes, que son una subpoblación de las células musculares vasculares lisas capaces de una diferenciación osteoblástica y que cuando son estimuladas, producen genes osteoblásticos como FA, colágeno 1 y osteocalcina (Farhat 2008). También se ven células osteoclasto y condrocito like y células de médula ósea hematopoyéticas.

Mani ha encontrado una mutación genética responsable de SM precoz con alta mortalidad cardiovascular y fracturas de cadera en la juventud. La mutación descubierta afecta al gen LRP6 que actúa en la vía de señalización de Wnt atenuando su transcripción (Mani 2007).

La Wnt catenina actúa en diferentes procesos biológicos, desde el desarrollo embrionario hasta el postembrionario, formación ósea, secreción de insulina en adultos, influencia el estrés oxidativo y procesos celulares ligados a la edad y enfermedades relacionadas con la edad. Es un factor clave del estrés oxidativo que actúa como cofactor de factores de transcripción como FoxO1 descendiendo el número de osteoblastos y la formación ósea.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Mediante FoxO y Wnt catenina se ha podido establecer una conexión entre la osteoblastogénesis, adipogénesis, osteoporosis y rasgos de SM. Esto ha vinculado genéticamente a la osteoporosis, enfermedad arterial coronaria y factores de SM como hiperlipemia, HTA y diabetes que, además, son más prevalentes con la edad, pero no la obesidad, aunque probablemente sea uno de varios.

#### 3.6.2.1. Estudios clínicos de síndrome metabólico y hueso

La relación entre enfermedad cardiovascular y osteoporosis ha sido bien analizada, pero la relación entre SM y la osteoporosis no ha sido tan claramente establecida.

Es importante considerar la relación independiente de cada uno de los factores individuales que componen el SM con la osteoporosis. Se ha estudiado, sobre todo, la diabetes y obesidad, pero en menor medida se han considerado todos ellos en el mismo grupo de pacientes.

A continuación, mostramos algunos de los estudios realizados en los últimos años (tabla 14).

#### **Hernández 2010. Estudio Camargo:**

Hernández tenía como objetivo comparar la densidad mineral ósea, la prevalencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, hormonas calciotrópicas y marcadores de remodelado óseo, en pacientes con síndrome metabólico y sin síndrome metabólico y evaluar la asociación de cada uno de sus componentes con los parámetros de metabolismo óseo.

Se reclutaron a 495 varones y 1013 mujeres. La prevalencia de SM en varones fue de 27,9% y de 30,3% en mujeres. Un 15% presentaban diabetes. En la población con diabetes el 60,8% de hombres y el 76,6% de mujeres tenían SM. Contrariamente, el 44,9% de varones y 30,9% de mujeres con SM tenían DM tipo 2.



Las mujeres con SM tenían mayor DMO en todas las localizaciones que las mujeres sin SM, pero al ajustar por el IMC tan solo persistió una diferencia al borde de la significación, en la cadera total.

En el análisis de regresión realizado entre la DMO de los 3 sitios anatómicos y los cinco componentes de SM, tanto la hipertensión como el perímetro abdominal se correlacionaban significativamente con la DMO en los tres puntos. En los varones no se encontró ninguna diferencia, probablemente, por el pequeño tamaño muestral.

No se hallaron diferencias significativas en la prevalencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en el grupo con SM y en el grupo control.

Las mujeres con SM presentaban niveles significativamente mayores de PTH y menores 25 hidroxivitamina D que en el grupo control, sin existir diferencias entre los varones. Los valores de telopéptido colágeno tipo 1 y propéptido colágeno tipo 1 eran significativamente menores en pacientes con SM, en comparación con el grupo control, en ambos sexos.

Por tanto, las mujeres con SM presentan DMO mayores que el grupo control, en probable relación con un mayor IMC. A pesar de la mayor DMO y menor remodelado óseo, la prevalencia de fracturas no disminuye lo que sugiere la presencia de otros factores como una peor calidad ósea o mayores caídas que justifiquen esto. No se encontraron diferencias en la DMO en las fracturas en varones, lo que hipotetizaba una diferencia relacionada con el sexo.

Se había visto un descenso en los marcadores óseos, previamente en la obesidad, quizás por la carga mecánica. La diabetes parece ser un factor contribuyente, ya que también se ha visto un descenso de marcadores en esa patología. El hecho de que los marcadores óseos son más marcados en mujeres que en hombres con SM, sugiere la idea de que el déficit de estrógenos podría estar implicado, mientras que la preservación de andrógenos en varones podía proteger los huesos de forma suficientemente eficaz como para atenuar cualquier cambio (Hernández 2010).



#### **Bulló 2010. Estudio PREDIMED:**

Se intentó determinar en este estudio si el SM o sus componentes individuales o la DM tipo 2 se asociaba con mejor estatus óseo estimado por ultrasonidos cuantitativos (QUS) en el calcáneo y por marcadores bioquímicos óseos, en sujetos mayores con riesgo de enfermedad cardiovascular (Bulló 2011).

La mayoría de asociaciones entre ambas patologías se ha hecho midiendo la DMO por absorciometría dual de rayos x (DXA) y QUS que parece una alternativa al DXA para valorar la DMO como screening en sujetos con alto riesgo de osteoporosis.

Se reclutaron 251 sujetos del estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) donde se definió el SM con criterios de ATP III. Se midió QUS y deoxipiridolina/Cr en 24 h urinaria.

Los sujetos con SM tenían la deoxipiridolina/Cr más elevada, un QUS más alto y tendencia a mayor DMO, que los que no tenían SM.

Los sujetos con DM tipo 2 tenían mayor índice cuantitativo de ultrasonido (QUI) y atenuación de ultrasonido de banda ancha (BUA) que los que no tenían DM, a pesar de su alta prevalencia de fracturas osteoporóticas.

En el análisis de regresión múltiple, los parámetros de QUI se asociaron positivamente con DMO y DM tipo 2. Solo la ratio deoxipiridolina/Cr se relacionó con SM, obesidad abdominal e hipertrigliceridemia.

Este es el primer estudio que muestra asociación positiva entre SM y DM tipo 2 con un mejor estatus óseo y menores marcadores de resorción ósea medida por QUS. Aunque la DM se asocia con altos niveles de marcadores de estatus óseo, tienen alta prevalencia de fracturas, lo que implica que la DMO no es el único factor que influye en el hueso, por eso QUS puede estimar mejor la fortaleza ósea que la DMO.



Otros factores que pueden estar implicados en este proceso son las complicaciones microvasculares, hipoglucemias o cambios en la propiocepción. El peso corporal se ha considerado como el principal predictor del IMC, sin embargo, su efecto protector desaparece tras ajustar por diferencias en la DMO (De Laet 2005), cobrando una mayor importancia la adiposidad visceral que se asocia significativamente con menor masa ósea, incluso tras ajustar por diferencias en peso corporal (Jankowska 2001).

#### **Lidfeldt 2002:**

En este estudio analizó 6886 mujeres entre 50-59 años y estudiaron la influencia de los factores del síndrome metabólico y del estado hormonal sobre la densidad mineral ósea medida en antebrazo. La prevalencia de osteopenia fue del 47% y la de osteoporosis del 3%.

La DMO se relacionó de forma directa con el peso, IMC, índice cintura/cadera, TA, triglicéridos y glucemia y existía una relación inversa con el colesterol total y el colesterol HDL.

Estos hallazgos fueron más evidentes en mujeres posmenopáusicas sin tratamiento sustitutivo hormonal lo que sugería que podía haber una relación inversa entre las hormonas sexuales y la influencia de los factores que componen el SM (Lidfeldt 2002).

#### **Ahmed 2006. Estudio Tromsø:**

Ahmed siguió durante 6 años a 27159 sujetos con un rango de edad entre 25-98 años. El objetivo del estudio era examinar si los factores del síndrome metabólico conllevaban un incremento del riesgo de fractura vertebral.

Se registraron 1249 fracturas. El aumento de números de factores de SM se asociaba significativamente con menor riesgo de fractura en ambos sexos.

En varones, la HTA fue factor protector con un RR de 0,89 (IC 95%; 0,8-0,99). En mujeres, el IMC se asoció a un menor riesgo de fracturas con un RR de 0,91 (IC 95%; 0,84-0,98) y el cHDL a un mayor riesgo, con un RR de 1,12 (IC 95%; 1,05-1,21). En el subgrupo de pacientes con mayor IMC, el aumento de cHDL se relacionó con mayor riesgo con un RR de 1,51 (IC 95%; 1,2-1,9).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

El aumento del número de manifestaciones del SM se asociaba de forma significativa con un riesgo reducido de fractura no vertebral, en ambos sexos. El riesgo reducido de fractura vertebral se asociaba con tensión sistólica elevada en varones y alto IMC en mujeres, mientras que presentar niveles bajos de cHDL protegía frente a las fracturas en mujeres y varones obesos (Ahmed 2006).

#### **Von Muhlen 2007. Estudio Rancho San Bernardo:**

El trabajo más completo es este realizado por Von Muhlen. Estudió 417 varones y 671 mujeres posmenopáusicas entre 38-97 años. Primero, se hizo un estudio transversal entre los años 1997-99, para determinar si el SM se asociaba a la masa ósea, la presencia de osteoporosis y fractura no vertebrales (Von Muhlen 2007).

En la segunda etapa que engloba del año 2000-2002, se evaluaron 316 varones y 491 mujeres para ver la incidencia de nuevas fracturas.

La prevalencia de SM fue de 23,5% en varones y 18,2% en mujeres.

Los pacientes con SM de ambos sexos, presentaron una DMO significativamente superior a la de los que no tenían SM, tras ajustar por la edad. Además, los varones con SM también tuvieron una DMO superior en cuello femoral. Sin embargo, estas asociaciones se invirtieron al corregir por el IMC, de manera que los sujetos con SM tenían menor DMO que los no afectados, aunque esta asociación solo fue significativa en varones y en el caso de la DMO lumbar.

Se estudiaron los componentes por separado y su relación con la DMO y las fracturas no vertebrales. Solo el perímetro abdominal se relacionó de forma directa y significativa con DMO en todas las localizaciones y ambos sexos.

Los triglicéridos se asociaron positivamente con la DMO lumbar y de cadera en mujeres y el colesterol HDL se relacionó de forma inversa con la DMO en cadera total, solo en varones. La glucemia se asoció de forma directa con la DMO lumbar en mujeres y de forma inversa en varones.



En el análisis transversal, no se observó ninguna relación entre el SM y las fracturas no vertebrales prevalentes. En el análisis longitudinal, el SM aumentaba el riesgo de fracturas no vertebrales incidentes en mujeres, con una OR de 3,76 (IC 95%; 1,27-11,3), pero no en varones. Esta asociación se mantuvo tras ajustar por los factores de riesgo de osteoporosis y fracturas, la edad, el IMC, el tratamiento antirresortivo y la DMO. No existieron variaciones al excluir a diabéticos y pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.

Este es el primer estudio que examina la asociación entre la DMO y el SM y la incidencia de fracturas osteoporóticas. Los pacientes con SM presentan mayor incidencia de fracturas no vertebrales y una mayor DMO. Parece que la mayor DMO observada en pacientes con SM puede ser explicada por el IMC alto, indicando que esta protección fue confundida por el aumento de peso corporal asociada al SM, por lo que en función de esto, la relación entre SM y DMO es inversa.

En el estudio longitudinal, se vio un aumento de riesgo de fracturas no vertebrales asociado con el SM, lo que sugiere que el SM puede ser otro factor de riesgo para fracturas no vertebrales osteoporóticas.

Parece que hay una relación entre los componentes de SM, la DMO y las fracturas, aunque todavía no hay resultados concluyentes que permitan demostrar con contundencia la existencia de un vínculo común entre osteoporosis y SM. Las asociaciones entre los componentes individuales del SM y la DMO baja o fracturas osteoporóticas, han sido muy estudiadas pero los resultados son inciertos o inconclusos. Estas hipótesis se han visto apoyadas por el conocimiento de las vías metabólicas sobre las que actúan los bifosfonatos y las estatinas.



#### **Kinjo 2007. Cohorte NHANES III:**

Estudió la relación entre SM y DMO en la cohorte NHANES III, de donde se eligieron 8197 personas de 20 años o más, de los cuales 1773 (22%) tenían SM definido por el criterio de ATP III (Kinjo 2007).

Los pacientes con SM en comparación con los controles, eran mayores, predominaba el sexo femenino, la raza blanca, consumían menos tabaco, realizaban menos ejercicio físico, tenían peor salud y eran más frecuentemente menopáusicas, con menos niveles de vitamina D y altos niveles de PCR. Además, eran más propensos a padecer insuficiencia cardiaca, accidentes cerebrovasculares agudos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer y usaban más glucocorticoides, tiacidas, terapia hormonal sustitutiva, estatinas y beta bloqueantes.

Tras el ajuste multivariante, la DMO del cuello femoral fue mayor en los sujetos con SM que en los que no lo tenían. Esta asociación estaba probablemente relacionada con la obesidad abdominal. Se estratificó en función del IMC y se obtuvieron densidades minerales similares en sujetos tanto con SM como sin el.

Los pacientes con SM tenían mayor DMO, comparado con los controles. La DMO era mayor a medida que aumentaban con los componentes ( $p=0,0001$ ) y se halló que la obesidad abdominal se asociaba positiva y significativamente con la DMO. Un subgrupo de pacientes con DM tenía mayor DMO que aquellos que no la tenían, independientemente de la obesidad abdominal.

El efecto protector de la obesidad abdominal puede deberse a parte del efecto de la carga mecánica y a factores que se secretan con la insulina como amilina y preptina que puede promover la formación ósea (Reid 2002). Esto es similar a otros estudios en los que se ha encontrado que el SM protege frente a fracturas no vertebrales (Kao 2003).



**Jeon 2011:**

Trató de determinar las diferencias en la densidad mineral ósea en pacientes con SM, en un estudio de 2265 mujeres (1234 premenopáusicas y 931 posmenopáusicas) en un periodo de 3 años. La prevalencia de SM era de 5,5% en las premenopáusicas y de 13,5% en las postmenopáusicas (Jeon 2011).

Las mujeres con SM eran mayores, con mayor peso, IMC, perímetro abdominal, tensión arterial, glucosa en ayunas, triglicéridos, ácido úrico, HOMA-IR, masa grasa y tenían menos cHDL.

Las mujeres postmenopáusicas tenían significativamente niveles de PCR mayores, dentro del grupo de sujetos con SM. El grupo de las postmenopáusicas con SM, tenían menos densidad en cuello femoral y lumbar tras el ajuste y las premenopáusicas tenían menos densidad mineral en columna lumbar pero no en cuello femoral.

En el análisis de regresión, las variables predictoras de densidad mineral lumbar fueron la TA, en premenopáusicas y cHDL y TAD, en postmenopáusicas.

Las variables predictivas para densidad en cuello femoral fueron TAD y perímetro abdominal, en premenopáusicas y PCR y TAD, en posmenopáusicas.

Este estudio concluye que hay una relación negativa entre SM y densidad mineral ósea en zona lumbar y cuello femoral en posmenopáusicas y con la densidad mineral ósea lumbar en premenopáusicas, que se mantiene tras ajustar por edad y otras variables.

En las premenopáusicas no hay diferencias en la densidad femoral entre las que tienen o no SM, quizás porque el descenso en la densidad femoral es menor que en la columna lumbar durante la premenopausia y en la postmenopausia precoz por el efecto protector de los estrógenos, puesto que el déficit de estrógenos se asocia con rápida pérdida ósea en el hueso trabecular más que en la vértebra.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Se muestra, también, una relación con la tensión arterial quizás por cambios en la concentración de PTH y de calcio urinario y con la PCR porque refleja un estado de inflamación. En las mujeres postmenopáusicas, la PCR se asocia con la densidad mineral más que la obesidad, por eso es quizás menor en pacientes con SM que sin el.

El SM presenta dos conceptos enfrentados. Por un lado, la obesidad es un factor protector frente a la osteoporosis y por otro lado la inflamación puede activar la resorción ósea. Esta puede ser la razón de encontrar diferentes resultados entre SM y DMO. La cuestión es si el grado de inflamación que se asocia al SM, contrarresta el efecto protector de la obesidad o la diabetes en la densidad mineral ósea. No está claro que niveles elevados de PCR se asocien con pérdida ósea y por tanto no se pueden establecer conclusiones (Kinjo 2007).

Ambas enfermedades comparten un estado subyacente de inflamación mediado, fundamentalmente, por adipoquinas y citoquinas, he aquí el punto conflictivo ya que la obesidad o tener un alto IMC que es un componente importante en el SM, parece tener un efecto protector en el metabolismo óseo (Felson 1993, De Laet 2005). Sin embargo, la inflamación que se observa en pacientes con insulino resistencia puede disminuir la densidad mineral ósea y la osteoporosis parece ligada a inflamación donde se ha visto que diversas citoquinas aumentan el factor NK-Beta originando un aumento de la resorción ósea y osteoporosis (Ganesan 2005).

Hay distintas citoquinas que se implican en la patogénesis de la osteoporosis y la PCR se observa ligada a la IL-6, que es un mediador inflamatorio. Ambos aumentan con el déficit de estrógenos, fragilidad, cáncer y osteoporosis.

Hay estudios que muestran la relación de la PCR e IL-6 con la pérdida ósea. Hay pocos estudios donde se mida la asociación entre la PCR y la densidad mineral ósea (Koh 2005). En este estudio se demostró que no se asociaba independientemente, por lo que puede ser mediado por otros factores, sin embargo, se ve una asociación en un análisis bivariante. Esta asociación hace que pueda ser considerada como herramienta de screening coadyuvante.



Establecer la relación entre SM y osteoporosis ayudaría a entender el papel de los factores de riesgo comunes a ambas enfermedades.

### **Kim 2010:**

Intentó establecer si el SM se asociaba a la DMO y determinar si los componentes del SM eran los que tenían mayor peso en la relación entre la osteoporosis y el SM (Kim 2010).

Se seleccionaron pacientes que cumplieran los criterios de SM según la IDF y la AHA/NHLBI. Se midió la DMO en el cuello femoral de varones con 40 años o más y en mujeres postmenopáusicas.

La prevalencia en varones de SM fue de 19,8% y 7,7%, según los criterios de AHA e IDF, respectivamente y del 20,8% y 11,6%, en mujeres postmenopáusicas.

En el análisis de regresión múltiple, la DMO se asoció con la edad, peso, altura, ejercicio físico y fumar. La densidad era similar en grupos con o sin SM. Sin embargo, tras ajustar por el IMC, la DMO era menor de forma significativa, en sujetos con SM y descendía significativamente con el incremento de los factores de SM, en ambos sexos.

De los componentes del SM, el perímetro abdominal fue el factor más importante y mostró una asociación negativa independiente con la DMO, en ambos sexos. La concentración de triglicéridos se asoció negativamente con la DMO en postmenopáusicas. No hubo asociaciones con otros componentes.

El hallazgo de que la circunferencia es el mayor contribuyente a esta asociación sugiere que la grasa visceral puede tener un papel importante en la pérdida ósea, sobre todo en hombres. Probablemente, la importancia de la grasa visceral se deba sobre todo a la liberación de adipocinas y citoquinas proinflamatorias que parecen tener un papel importante en la resorción ósea y que se correlacionan positivamente con pérdida ósea en pre y postmenopáusicas (Ding 2008).

Este estudio de asociación negativa entre SM y DMO difiere de los resultados de Kinjo y Ahmed en caucásicos, donde hay diferencias étnicas en la distribución de grasa visceral, que es mayor en asiáticos.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Hasta ahora los resultados de los diferentes factores son contradictorios, ya que los estudios son pocos y difieren en la metodología y características de los sujetos seleccionados.

#### **Szulc 2010. The Minos Study:**

Szulc estudió la asociación entre SM y el estatus óseo, en 762 varones a los que se les realizó seguimiento de 10 años.

Los sujetos con SM tenían menor densidad mineral pero también menor riesgo de fractura (Ahmed 2006; Von Muhlen 2007), por eso se estudió si el SM era un factor que predisponía a fragilidad ósea (Szulc 2010).

Se analizaron distintos campos del estatus óseos como DMO, tamaño óseo, tasa de remodelado óseo, pérdida y fragilidad ósea. MINOS era una cohorte de varones con osteoporosis cuyo objetivo primario era establecer los predictores de fracturas y pérdida ósea. Se definió el SM por los criterios del NCEP-APT III y la prevalencia fue del 23,4%.

Los sujetos con SM tenían más peso, altura, mayor edad y eran más sedentarios. Bebían más alcohol, tenían más enfermedad coronaria isquémica y calcificaciones aórticas. Tenían peor forma física y referían más caídas aunque no fracturas.

Aquellos que tenían SM presentaban significativamente menor DMO en la cadera, antebrazo distal y globalmente. Esta diferencia se relacionaba con la obesidad abdominal medida por el perímetro, ratio cintura/cadera o masa grasa central, ya que los varones en el tercil más alto de ratio cintura/cadera y de masa grasa en tronco, tenían menor DMO en los tres sitios. Eso no se asoció con ninguno de los otros componentes.

Los varones con SM tenían mayor excreción urinaria de deoxipiridolina total y libre y menor nivel de OC y de telopéptido colágeno tipo 1. Los varones con hiperglucemia tenían menor OC y colágeno tipo 1. Los varones con obesidad abdominal tenían mayores niveles de marcadores de resorción urinarios de forma significativa.



Los varones con SM tenían menor incidencia de fracturas vertebrales y periféricas con una OR de 6,7% frente al 12% con  $p < 0,05$ . Cuando los diferentes factores de SM se analizaron uno por uno en la cohorte entera, solo la hipertrigliceridemia se asoció con riesgo más bajo de fractura con una OR de 0,25 (IC 95%; 0,10–0,62,  $p < 0,05$ ).

Aquí se observa, que los varones con SM tienen menor DMO, relacionado con la obesidad abdominal. La menor prevalencia en el riesgo de fractura no puede ser explicada por diferencias en tamaño óseo, tasa de remodelado, pérdida ósea o historia de caídas o fracturas, solo la hipertrigliceridemia presenta un menor riesgo de fractura.

La obesidad se asocia con gran carga en extremidades y mayores niveles de estrógenos. Por el contrario, la grasa visceral tiene más citoquinas proinflamatorias que estimulan la resorción ósea por un bajo grado de inflamación. Sin embargo, la masa grasa se asocia con menor DMO y tamaño óseo en no obesos, quizás por la diferenciación de células mesenquimales mutuamente excluyentes, los efectos de esteroides sexuales o de los adipocitos.

No está claro porque la hipertrigliceridemia se asocia con un menor riesgo de fractura. Es probable que los lípidos apolares formen una capa entre las fibras de colágenos y cristales minerales, por lo que medie la interacción entre la matriz proteica y el hueso mineral y que contribuya a la mejora de las propiedades cualitativas. Por eso los resultados discordantes reflejan el carácter heterogéneo del SM y depende de las diferentes tasas de prevalencia de los componentes de SM individuales en las diferentes cohortes (Szulc 2010).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

<b>Hernández 2010</b>	<b>Estudio Camargo</b> Las mujeres con SM pero no los hombres, tienen valores mayores de DMO en diferentes localizaciones comparado con el grupo sin SM. El peso parece ser la causa del aumento de DMO. A pesar de esto, la tasa de fracturas no desciende, lo que indica que existen otros factores implicados. Hay niveles bajos de 25 OH vitamina D y altos de PTH pero no parece afectar la homeostasis ósea.
<b>Bulló 2010</b>	<b>Estudio PREDIMED</b> Este es el primer estudio que intenta determinar si el SM, los componentes individuales de este y la DM tipo 2 están relacionadas con una mejor cualidad ósea, en sujetos mayores con alto riesgo cardiovascular. Hay una asociación positiva entre SM o DM con mejor estatus óseo y menores marcadores de resorción. El SM puede proteger de las fracturas osteoporóticas.
<b>Lidfeldt 2002</b>	Puede haber una relación inversa entre las hormonas sexuales y la influencia de los factores que componen el SM.
<b>Ahmed 2006</b>	<b>Estudio Tromsø</b> El aumento del número de manifestaciones del SM se asociaba significativamente con menor riesgo de fractura no vertebral, en ambos sexos. El riesgo reducido de fractura se asociaba con TAS elevada en varones y alto IMC en mujeres. Niveles bajos de cHDL protegía frente a las fracturas en mujeres y varones obesos.

<b>Von Muhlen 2007</b>	<p><b>Estudio Rancho San Bernardo</b></p> <p>Es el primer estudio que examina la asociación entre SM y la DMO y la incidencia de fracturas osteoporóticas. En el estudio transversal, tener SM se asociaba con mayor DMO en cadera y vértebras, sugiriendo un efecto protector, en probable relación con un IMC alto que actuaría como factor confusor. En el estudio longitudinal, tener SM se asociaba con mayor riesgo de fractura no vertebral.</p>
<b>Kinjo 2007</b>	<p><b>Cohorte NHANES III</b></p> <p>El SM se asociaba a una DMO más elevada, en comparación con aquellos sin SM. Esta asociación estaba mediada por la obesidad abdominal y tras estratificar por el IMC los sujetos con y sin SM mostraban igual DMO. Había mayor DMO con el aumento de componentes de SM y con DM.</p>
<b>Jeon 2011</b>	<p>Este es el primer estudio que examina asociación de componentes de SM, además de la relación entre PCR y densidad mineral ósea en premenopáusicas y postmenopáusicas, donde se sugiere que la inflamación puede desempeñar un papel importante más que la obesidad en posmenopáusicas.</p>
<b>Kim 2010</b>	<p>Los varones y mujeres postmenopáusicas con SM tienen menor DMO. La DMO desciende a medida que aumenta el número de componentes de SM. El perímetro abdominal es el factor más importante de esta asociación negativa, lo que sugiere que la liberación de citoquinas inflamatorias de la grasa visceral puede ser un factor de pérdida ósea.</p>
<b>Szulc 2010</b>	<p>Los varones con SM tienen una DMO más baja en relación con la obesidad abdominal y menor riesgo de fracturas relacionado con la hipertrigliceridemia.</p>

Tabla 14 - Estudios clínicos de síndrome metabólico y densidad mineral ósea.



#### 3.6.3. Síndrome metabólico y osteocalcina

Hay muy pocos estudios realizados en humanos para intentar determinar la relación existente entre el síndrome metabólico y la osteocalcina.

A continuación, resumimos los estudios más importantes realizados en este campo (tabla 15).

##### **Oosterwerff 2013:**

Seleccionaron una cohorte de 1284 individuos daneses compuesto por 629 hombres y 655 mujeres, con edades comprendidas entre 65-88 años. Se determinó la presencia de síndrome metabólico mediante los criterios establecidos por la NCEP. La prevalencia de SM fue de 37,1%. Los valores medidos medios de OC total fueron de 2 nmmol/L.

Se encontró que los niveles de OC estaban inversamente relacionados con el SM con una OR de 3,68 (IC 95%; 2,53-5,34). El grupo con niveles más bajos de OC, en comparación con los que tenían niveles más elevados, tenían más riesgo de SM (Oosterwerff 2013).

La prevalencia de SM fue mayor en mujeres. Estas presentaban más frecuentemente DM, mayor IMC, enfermedades crónicas, consumo menor de alcohol y un nivel educativo menor. La asociación entre OC y SM se relacionaba con HTA, aumento de TG, perímetro abdominal y disminución de cHDL.

Los niveles bajos de OC pueden asociarse a SM y obesidad porque la gente obesa es más sedentaria lo que influye en la calidad ósea y el remodelado, así como en el peso. La asociación encontrada puede deberse a los efectos que tiene la OC sobre la insulina, tolerancia a la glucosa, la resistencia insulínica y su efecto en el tejido adiposo. Aunque se observa una relación causal posible, es necesario realizar más estudios, así como intentar determinar los efectos de los fármacos que reducen los niveles de glucosa y los tratamientos antirresortivos sobre la OC.



**Bao 2011:**

Determinó los niveles de OC en 181 varones a los que se había realizado una angiografía coronaria entre Julio de 2008 y Octubre de 2009. Se clasificaron a los sujetos en función de si presentaban SM (105) o no tenían SM (75) utilizando los criterios de NCEP-ATP III (Bao Y 2011).

Se encontró que los pacientes con SM tenían significativamente más elevado el IMC, insulina en ayunas, HbA1c, HOMA-IR, triglicéridos, perímetro abdominal, tensión arterial, niveles bajos de cHDL y glucosa en ayunas. Los niveles de OC eran menores de forma significativa en los pacientes con SM y su concentración disminuyó significativamente y progresivamente con el aumento de componentes de SM.

En el análisis de regresión logística, la OC se asociaba independientemente con SM con una OR de 0,06; (IC 95%; 0,005–0,651).

La OC, HbA1c y HOMA-IR eran predictores independientes para el desarrollo de SM. Los niveles de OC estaban inversamente correlacionados con el IMC, perímetro abdominal, glucosa en ayunas, HbA1c y HOMA-IR y positivamente correlacionados con LDL colesterol.

Se obtuvo un subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria en los que se excluyeron factores confusores como la hiperglucemia y se vio que los niveles de OC eran significativamente más bajos en pacientes con enfermedad coronaria, en comparación con los que no la tenían ( $p=0,029$ ) y descendía con el número de vasos estenóticos implicados ( $p=0,033$ ) mostrando una correlación independiente con la aterosclerosis coronaria.

Este estudio demuestra que la OC parece un factor protector para el desarrollo de SM ya que los niveles de OC se asocian inversamente con SM y su descenso podría estar relacionado con la severidad de aterosclerosis coronaria en varones chinos, independientemente de los factores de riesgo tradicionales. Esto constituye un concepto nuevo, a través de sus efectos en la sensibilidad insulínica y de la proteína Gla que tiene un efecto beneficioso inhibiendo la calcificación arterial (Bao Y 2011).



#### **Pittas 2009:**

Reclutó 199 varones y 246 mujeres con una edad de 65 años o superior para un estudio consistente en valorar la suplementación de vitamina D y calcio para prevenir la pérdida ósea. Primero, se realizó un estudio transversal para estimar la asociación entre OC y N telopéptido urinario con marcadores de SM como glucosa en ayunas (objetivo primario), insulina, HOMA- IR, PCR, IL-6, IMC y masa grasa (objetivo secundario) (Pittas 2009).

Se dividió la cohorte en tertiles según la concentración de OC. Se vio que la OC se asociaba inversamente, de forma estadísticamente significativa, con la glucosa alterada en ayunas, insulina en ayunas, HOMA-IR, PCR, IL-6, IMC y masa grasa. La glucosa en ayunas fue mayor en el tercil más bajo de OC, en comparación con el tercil más alto.

Posteriormente, se realizó un estudio prospectivo donde se vio que la exposición a altos niveles de OC durante un seguimiento de tres años, se asociaba a un descenso en la glucosa en ayunas. El telopéptido urinario no se asociaba con ningún marcador de SM.

De manera que estos resultados son consistentes con los estudios de Lee (Lee 2007 y 2008), donde los niveles de OC se asociaban inversamente con marcadores séricos de adiposidad como IMC, hiperglucemia, resistencia insulínica e inflamación sistémica y predice en estudios prospectivos cambios en glucosa en ayunas.

La asociación de OC y HOMA-IR no se había mostrado previamente más que en modelos animales (Ferron 2008). Como la DM se relaciona inversamente con marcadores óseo, para testar la hipótesis de que las observaciones entre OC y SM no era una simple asociación entre remodelado óseo y resultados metabólicos, se hizo una regresión multivariante con N telopéptido como predictor variable y se vio que no se asociaba a marcadores de fenotipo metabólico, confirmando la hipótesis de que la asociación entre OC y SM no se confunde por medidas de remodelado óseo.

**Magalhães 2011:**

Siguiendo la línea del estudio de Pittas, intentó determinar si la asociación entre OC y SM no se debía al remodelado óseo. Evaluó a 44 mujeres postmenopáusicas, excluyéndose aquellas con enfermedad ósea, tratamientos o patologías que pudieran influir en el hueso.

Se observó que la OC se asociaba significativamente con SM y descendía a medida que aumentaban los criterios de SM. No hubo diferencia respecto al telopéptido C en el grupo que tenía o no SM. Los niveles de OC se asociaban inversamente con el IMC, perímetro abdominal, glucosa en ayunas y tensión sistólica (Magalhães 2011)

Estos resultados permiten generar una hipótesis por la naturaleza post hoc del análisis, usando datos de un estudio diseñado para estudiar el remodelado y necesita ser replicado en poblaciones diseñadas específicamente para ver como la OC afecta al metabolismo.

**Movahed 2012:**

Desarrollaron un estudio para valorar la OC en relación con el metabolismo energético y óseo, en mujeres postmenopáusicas. Se reclutaron 382 mujeres iraníes en las que se midieron PCR, OPG, OC, FA, densidad mineral lumbar y cross laps o fragmentos del colágeno tipo 1 (Movahed 2012).

Se vio que los niveles más bajos de OC y cross laps se asociaron con la OR mas alta de tener DM cuando se ajustó por edad, PCR, densidad mineral, factores cardiovasculares y marcadores de metabolismo óseo, con una OR de 5,17 (IC 95%; 2,66-10,04,  $p=0,0001$ ) y una OR de 2,51 (IC 95%; 1,37-4,61  $p=0,003$ ), respectivamente.

Los niveles mas bajos de FA se asociaron con la menor OR de tener DM tipo 2 con una OR de 0,28 (IC 95%; 0,15-0,52,  $p=0,0001$ ). Los niveles bajos de OC se asociaron significativamente con elevada glucosa elevada (OR 1,89) y el perímetro abdominal (OR 2,53). No se encontraron diferencias en aquellos con presencia de SM o no y OC.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

Las mujeres con niveles bajos de OC por debajo de la media eran más jóvenes, tenían niveles mas altos de PCR, glucosa en ayunas, triglicéridos, además de niveles mas altos de IMC, perímetro abdominal y densidad mineral y tenían menor nivel de cross laps y FA.

Los niveles séricos de OC se correlacionaban con la edad, cadera/cintura, densidad femoral y lumbar, glucosa en ayunas, TG, cross laps y FA, no así con TA, colesterol total, OPG, cHDL y cLDL.

Los niveles de Cross Laps se correlacionaba con la edad, perímetro abdominal, IMC, glucosa en ayunas, colesterol total, PCR, RANKL, OC, FA y densidad mineral. La FA se relacionaba con colesterol total, cLDL, OC, Cross-Laps y densidad mineral lumbar.

En conclusión, los niveles de OC se asociaban independientemente con intolerancia a glucosa y obesidad abdominal, así como los componentes de SM y DM tipo 2 en mujeres postmenopáusicas, similar a los resultados de estudios como Bao y Tan (Bao YQ 2011; Tan 2011). Mientras, los niveles de Cross Laps y FA se asociaban, independientemente, con la presencia de DM tipo 2.

De nuevo, se vuelve a incidir en la relación recíproca conocida entre DM tipo 2 y OC (Kanazawa 2011 y 2009; Kindblom 2009).

Ninguno de estos estudios (Pittas 2009; Bao YQ 2011; Saleem 2010; Tan 2011) clarifican que las asociaciones de OC con la resistencia insulínica y el metabolismo energético existan, independientemente del metabolismo óseo. Los componentes del SM fueron descritos asociados con un descenso en la densidad mineral, siendo mayores en mujeres con DM durante la menopausia.

**Lee 2011:**

Desarrolló un estudio transversal en el que se reclutaron 124 coreanos obesos y tenía un grupo control de 80 individuos no obesos. Los pacientes obesos se clasificaron en dos grupos en función de la presencia de DM. El grupo 1 era el formado por pacientes control, el grupo 2 por los obesos sin DM y el grupo 3 por los obesos con DM.

Se midieron los niveles de glucosa, lípidos, OC y adipoquinas como leptina, proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4) y la proteína de unión a ácidos grasos de adipocitos (FABP-A).

Los pacientes, a su vez, se clasificaron según tenían SM con una prevalencia del 30,4%, 54,2% y 58,7% para el grupo 1, 2 y 3, respectivamente. Tras ajustar por edad, sexo y estatus menopáusico se observó que el grupo 3 tenía significativamente menores niveles de OC que el resto de grupos.

La OC mostraba una correlación inversa con los parámetros de SM como IMC, perímetro abdominal, TA y glucosa en ayunas ( $p=0,001$ ) y con FABP-A ( $p=0,05$ ). No se correlacionaba con cHDL, leptina, RBP4. Tras realizar un ajuste por factores confusores, la OC y FABP-A mostraban una correlación inversa significativa.

Estos resultados son consistentes con los previos en los que se observa que la OC es menor en pacientes obesos y con DM, probablemente por la asociación inversa con el IMC y glucosa en ayunas. Es la primera vez que se ve una asociación con FABP-A que se expresa en el tejido adiposo y puede actuar sistémicamente regulando lípidos y glucosa (Lee 2011).



#### **Celik 2012:**

En este estudio intentó determinar la relación entre la OC no carboxilada, que es la biológicamente activa y la asociación con parámetros metabólicos en pacientes no diabéticos con SM.

El resto de estudios siempre habían mostrado la relación con OC total, pero no existía con OC no carboxilada (Kindblom 2009).

Se incluyeron 30 pacientes con SM según los criterios de IDF, mayores de 18 años y un grupo control de 30 pacientes. Se excluyeron sujetos con DM y menopausia (Celik 2012).

Los niveles de OC no carboxilada fueron de  $5,56 \pm 3,36$  ng/ml en pacientes con SM, mientras que en controles fue de  $6,26 \pm 2,65$  ng/ml. Los niveles de OC presentaron una correlación negativa con el IMC y la HbA1c en todos los pacientes y con el perímetro abdominal, en varones.

La diferencia en los niveles de OC entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa y las correlaciones negativas encontradas sugerían, de nuevo, la idea de que los niveles de OC no carboxilada eran más bajos en pacientes con SM que en el grupo control, por su correlación negativa con HbA1c, IMC y perímetro abdominal.

Shea (Shea 2009) ya mostró una correlación negativa entre OC carboxilada y total con HOMA-IR reforzando la opinión de la existencia de una relación entre la resistencia insulínica y OC, aunque no hubiera estudios con la forma de OC no carboxilada (Celik 2012).

**Tan 2011:**

Estudió a un grupo de 2344 varones con edades comprendidas entre 20 y 69 años. Se definió SM con los criterios de NCEP III. La prevalencia de SM fue de 12,7%. Los pacientes con SM tenían menos OC que los pacientes sin el y esta prevalencia descendía a lo largo de los cuartiles, siendo la OR del cuartil más bajo de OC, la menor de las halladas.

Se observó que la OC tenía una correlación positiva de forma significativa con cHDL y una relación negativa con la TA, glucosa, triglicéridos, perímetro abdominal e IMC. La relación más fuerte fue la encontrada con el IMC.

En el análisis multivariante, desde el primer cuartil hasta el último de OC se encontró una OR en descenso para el SM y sus componentes y tras ajustar por el IMC descendía más.

Se encontraron diferencias significativas entre el SM e hipertrigliceridemia, hiperglucemia y cHDL cuando se comparaba el cuartil más bajo de OC con el más alto. Los niveles de OC descendían significativamente con el aumento de número de componentes de SM.

Excepto para los grupos con todos los componentes, los que tenían uno o más componentes tenían menor OC que los que no tenían ninguno de forma significativa  $p=0,001$ .

Este es el primer estudio transversal que pone de manifiesto una importante relación entre SM y OC, en chinos. Los niveles de OC se asociaban con los factores de SM y con el IMC tras ajustar por la edad. Aunque el IMC parece ser un mediador clave en la asociación de OC con rasgos individuales de SM, el descenso de OC, per se, se asoció con SM, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y bajo cHDL, de ahí, su vínculo con la DM y la coronariopatía (Tan 2011).



#### **Bae 2011:**

Realizó un estudio transversal en una población coreana de mujeres postmenopáusicas y varones, entre Marzo de 2007 y Junio de 2009. Se clasificaron en función de si presentaban SM o no, según los criterios de NCEP-III. La prevalencia de SM fue de 25,7% (20,7% en varones y 28,5% en postmenopáusicas). Se midieron los niveles de OC, telopéptido colágeno C tipo 1 y FA total, en 567 sujetos.

Los niveles de OC fueron significativamente menores en postmenopáusicas con SM y marginalmente menores en varones con SM, tras ajustar por la edad e IMC. Además, se dividieron en dos grupos con glucosa normal y anormal tolerancia a la glucosa. En los individuos con tolerancia anormal, la prevalencia de SM fue de 48,3% mientras que se observó un 12,4% en aquellos sin alteraciones de la glucosa. En ambos grupos los sujetos con SM tenían significativamente menos concentraciones de OC que los que no tenían SM.

Los sujetos que se encontraban en el cuartil más bajo de OC tenían más riesgo de SM con una de OR de 5,18 (IC 95%; 1,15-23,42) en varones y también en mujeres postmenopáusicas con una OR de 5,25 (IC 95%; 2,42-11,36), en comparación con el cuartil más alto.

En varones, la OC se correlacionaba inversamente con el IMC, peso, perímetro abdominal, tensión sistólica, glucosa, HOMA-IR e insulina en ayunas pero no con TG o cHDL. En postmenopáusicas, la OC se correlacionó con la edad, glucosa, HOMA-IR, insulina en ayunas y débilmente con la tensión sistólica, TG, perímetro abdominal y positivamente con la altura y cLDL.

El telopéptido y FA estaban altamente correlacionados con las concentraciones de OC. En postmenopáusicas, los niveles de OC eran significativamente menores en sujetos con SM que sin SM, tras ajustar por la edad y el IMC y esta diferencia persistía tras ajustar por niveles de FA y telopéptido. Sin embargo, la diferencia de niveles de telopéptido de acuerdo con el estatus de SM, no se encontró tras un ajuste adicional por niveles de OC en ambos grupos. No hubo diferencia de FA con respecto al SM.





Los niveles de OC se asocian inversamente con la glucosa en ayunas, HbA1c, insulina en ayunas y HOMA IR. Tras ajustar por las concentraciones de glucosa para determinar si las diferencias en OC séricas, de acuerdo con el estatus de SM, son independientes del metabolismo de glucosa, se encontraron que los niveles de OC son significativamente más bajos, en sujetos con SM que en aquellos sin SM.

Este estudio muestra que los coreanos con SM tienen significativamente menores niveles de OC sérica pero no de FA o telopéptido. Los niveles de OC descienden a medida que aumentan los componentes de SM y esta asociación primera es independiente del metabolismo de la glucosa.

Se analizó la asociación de FA y telopéptido con el SM para verificar que las asociaciones observadas entre OC y SM no eran simplemente debidas a una asociación entre remodelado óseo y SM. Solo la OC se asociaba independientemente a SM. Este hallazgo confirma que esta relación no se confunde con medidas de remodelado. Muy pocos estudios han determinado si esta asociación es independiente del metabolismo de la glucosa.

Los hallazgos de este estudio demuestran que el ajuste adicional por la concentración de glucosa en ayunas no suprime la asociación entre OC y SM, pero se necesitarían estudios prospectivos para ver si hay una relación causal. Aquí se midió de nuevo la OC no carboxilada, por lo que se requieren más estudios para determinar el papel de ambas formas de OC (Bae 2011).



#### **Yeap 2010:**

Diseñó un estudio transversal en una cohorte de varones mayores de 70 años en los que se midió la OC total con el objeto de determinar su relación con el SM. Se estimó la resistencia insulínica por el HOMA2-IR y se definió el SM de acuerdo con los criterios de NCEP III (Yeap 2010).

Se estudiaron 4047 varones y se vio que la OC se asociaba inversamente con el perímetro abdominal, glucosa, TG y HOMA2-IR, de forma significativa y los niveles eran menores, también significativamente, en varones con SM.

La prevalencia de SM fue de 28,8%. La media del nivel de OC fue de 21 y la mediana de 19.

En el análisis multivariante, los hombres con niveles de OC de 13,25-16,55  $\mu\text{g/l}$  tenían 1,5-2 veces más de riesgo de SM, en comparación con niveles más elevados. Esta asociación persistía tras ajustar por componentes individuales, pero no tras ajustar por el perímetro y la glucosa.

La resistencia insulínica predispone a la diabetes mellitus tipo 2, participa en la definición de síndrome metabólico y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Im (Im 2008) ya determinó una relación entre la DM tipo 2 y niveles bajos de OC, en comparación con grupos con glucosa normal (Zhou 2009; Kindblom 2009), aunque estos estudios no examinaron la relación entre OC y SM.

Al igual que Kindblom, este estudio encuentra que la reducción de OC se asoció con glucosa elevada en ayunas y mayor HOMA-IR. Kanazawa (Kanazawa 2009) mostraba una correlación negativa con la glucosa en ayunas y la HbA1c y Pittas con la glucosa en ayunas y HOMA-IR (Pittas 2009).

La relación de niveles más bajos de OC con el perímetro y glucosa elevados parece estar asociada a un factor subyacente común como la resistencia insulínica, o bien que estas variables formen parte de una vía común y la OC es una intermediaria entre la adiposidad central y la resistencia a la insulina manifestada por la hiperglucemia. Los niveles de OC reducidos podrían ser predictores de SM en varones mayores, modulando el riesgo cardiovascular. Habría que investigar si se puede tratar de un biomarcador o es un factor causal, para lo que habría que hacer intervenciones para mejorar la glucosa y el riesgo vascular.

**Saleem 2010:**

Investigó si la OC se asocia con resistencia insulínica, adipoquinas y SM. Se midió OC en 1284 negros y 1209 blancos no hispanicos. Se definió el SM según los criterios de NCEP III. La prevalencia fue de 50% y 49% en el primer y segundo grupo, respectivamente, tras ajustar por sexo y edad.

Los niveles de OC se correlacionaban inversamente con el IMC, insulina, glucosa en ayunas, HOMA-IR, TG y leptina y se correlacionaba positivamente con la adiponectina, de forma significativa.

En el análisis de regresión multivariable, tras ajustar por edad, tabaquismo, creatinina, estatinas y uso de estrógenos, los niveles de OC del cuartil más alto en comparación con el más bajo, se asociaba con unas OR más bajas de tener SM; OR: 0,33 (IC 95%; 0,23-0,46) en negros y una OR de 0,43 (IC 95%; 0,31-0,63) en blancos no hispanicos. Los niveles de OC descendían con el aumento de factores del SM.

Este estudio es el primero que muestra una asociación de la OC y el SM en una cohorte biétnica. Confirma la asociación inversa de la OC y las medidas de insulino resistencia (glucosa en ayunas y HOMA-IR) y medidas de adiposidad (IMC y perímetro abdominal) y adipoquinas circulantes (adiponectina y leptina), lo que es consistente con los estudios animales (Pittas 2009; Kanazawa 2011; Kindblom 2009).

La asociación inversa observada entre la OC y el SM, en parte está relacionada por el aumento de los niveles de adiponectina y su asociación inversa con niveles de leptina plasmática. Estos hallazgos sugieren el rol de OC en la regulación del metabolismo de glucosa y la sensibilidad insulínica (Saleem 2010).



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

#### **García Martín 2011:**

Realizaron un estudio transversal de 54 mujeres postmenopáusicas de edades comprendidas entre  $56 \pm 3,5$  años y evaluaron el papel de la OC en el metabolismo de la glucosa y energético, así como la relación con factores de riesgo metabólico como la glucosa en ayunas y la relación entre OC y marcadores de formación ósea.

Se encontró que existía una correlación negativa entre OC y glucosa en ayunas plasmática, habiendo grandes diferencias entre los tertiles de OC más altos y más bajos.

En mujeres, los niveles de OC más bajos se asociaban de forma significativa a glucosa en ayunas alterada, en comparación con los que tenían glucosa normal. Además, estos niveles más bajos se correlacionaban con obesidad, en comparación con las no obesas y con un aumento de los niveles de cLDL. Niveles de 13,5 ng/ml o menores mostraron una especificidad de 63,8% y una sensibilidad de 85,7% para la detección de riesgo de DM, mientras que la FA no se correlacionó con ninguna variable.

Este estudio muestra, de nuevo, la asociación de OC y SM y se postula la utilidad de OC como predictor de riesgo en mujeres postmenopáusicas (García Martín 2011).



<b>Oosterwerff 2012</b>	Los sujetos con niveles más bajos de OC presentan mayor riesgo de SM en una población adulta. El perímetro abdominal, HTA, hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL eran los contribuyentes principales de esta asociación.
<b>Bao Y 2011</b>	Los niveles de OC se asocian inversamente con el SM, así como con la severidad de aterosclerosis coronaria en una población china. El hueso tiene una regulación recíproca con el metabolismo energético.
<b>Pittas 2009</b>	Los niveles de OC se asocian inversamente con marcadores de SM y medidas de adiposidad.
<b>Magalhães 2011</b>	Los niveles más bajos de OC se asocian con SM. OC se asocia inversamente con IMC, glucosa en ayunas y tensión arterial sistólica. Se sugiere que OC tiene papel en la regulación de la glucosa y metabolismo graso, así como en el desarrollo del SM.
<b>Movahed 2012</b>	Los niveles de OC se asociaban independientemente con intolerancia a la glucosa, obesidad abdominal y DM en postmenopaúsicas. Se sugiere el papel independiente de la OC en el control cruzado del hueso y el metabolismo energético. Además, los niveles bajo de Cross Laps y altos de FA se asociaban independientemente con DM. No se puede concluir la contribución de OC como marcador de remodelado óseo en DM tipo 2.
<b>Lee 2011</b>	La obesidad y DM tipo 2 se asocian significativamente con menores niveles de OC. Se describe por primera vez, una asociación significativa entre los niveles de OC y FABP-A.
<b>Celik 2012</b>	Hay una correlación negativa entre OC no carboxilada y HbA1c, IMC y perímetro abdominal. Parece que los niveles de OC pueden ser menores en el SM aunque no se encontraron diferencias significativas entre el grupo con y sin SM.
<b>Tan 2011</b>	Se encontró una asociación inversa entre niveles de OC y SM, independientemente de los factores de riesgo de SM, en una población china. El hueso regula el metabolismo energético a través de la OC.
<b>Bae 2011</b>	La OC se asocia con SM, independientemente del metabolismo de la glucosa.



### 3.- SÍNDROME METABÓLICO

<b>Yeap 2010</b>	Niveles más bajos de OC total se asocian con un aumento de riesgo de SM. Esta asociación es el reflejo de la relación entre los niveles de OC total y el mayor perímetro abdominal, niveles altos de glucosa y de triglicéridos.
<b>Saleem 2010</b>	El primer estudio que muestra asociación de OC y SM en una cohorte biétnica. Los niveles de OC se asocian inversamente con medidas de insulino resistencia (HOMA-IR, glucosa en ayunas e insulina), niveles de adipoquinas (adiponectina y leptina) y la presencia de SM. Hay una asociación inversa entre SM y OC, probablemente a través del aumento de adiponectina y su asociación inversa con niveles de leptina. La OC disminuye con el incremento de factores de SM.
<b>García-Martín 2011</b>	Hay una asociación entre OC y marcadores de SM. Se sugiere el uso potencial de OC como predictor para el riesgo aumentado de desarrollar DM, en mujeres postmenopáusicas.

Tabla 15 - Estudios clínicos de síndrome metabólico y osteocalcina.









## 4. HIPÓTESIS

La osteocalcina es una hormona producida por los osteoblastos, que es posible que intervenga en la patogénesis del síndrome metabólico y su riesgo vascular, a través de su relación con citoquinas y hormonas del metabolismo energético.



# OBJETIVOS DEFINITIVOS





## 5. OBJETIVOS DEFINITIVOS

1. Valorar el papel de la osteocalcina en una población obesa con y sin síndrome metabólico y su relación con parámetros de riesgo cardiovascular (TNF-alfa, PCR), impedanciometría e ingesta dietética.

2. Valorar la relación de la osteocalcina con otras hormonas en esta población (leptina, adiponectina, insulina), en pacientes obesos con y sin síndrome metabólico y su influencia con otros factores de riesgo cardiovascular.

3. Valorar el efecto de la antropometría (IMC, peso, masa grasa...) sobre la osteocalcina.



6

MATERIAL Y  
MÉTODOS





## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional, transversal y descriptivo durante el periodo de Octubre de 2005 a Junio de 2008.

### 6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población accesible estuvo formada por pacientes que acudieron a la consulta de Endocrinología, del área Oeste de Valladolid, para formar parte de un programa de pérdida de peso, durante el periodo de Octubre de 2005 hasta Junio de 2008.

Se realizó a los pacientes una encuesta de valoración de su estado nutricional, una valoración antropométrica en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario "Río Hortega" de Valladolid y un análisis bioquímico completo mediante una extracción de muestra sanguínea.

El proyecto recibió la aprobación del Comité Ético de la institución y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para su participación en el estudio.



### 6.2.1. Criterios de inclusión

Se consideraron candidatos a los pacientes que cumplieran todos los siguientes puntos:

- Paciente con sobrepeso u obesidad que acude a la consulta de Nutrición para participar en el programa de pérdida de peso.
- Edad superior o igual a 15 años.
- Realización de una valoración antropométrica.
- Obtención de una muestra de sangre.
- Realización de un análisis por impedanciometría bioeléctrica.
- Cumplimentación correcta de una encuesta nutricional.
- Firma del consentimiento informado.

### 6.2.2. Criterios de exclusión

- Enfermedad metabólica ósea conocida.
- Tratamiento con fármacos que pueden alterar el metabolismo fosfocálcico.
- Patología oncológica.

Se recogieron un total de 178 pacientes. La muestra final estuvo formada por 158 pacientes. Se eliminaron 20 pacientes, en los cuales, no venían recogidas las variables necesarias para determinar si presentaban o no un síndrome metabólico.



### 6.3. VARIABLES ESTUDIADAS

Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas, antropométricas y analíticas, en un cuestionario de recogida de datos, que permitió la posterior exportación de dichos datos al programa estadístico SPSS. 15.0 (SPSS. Inc, Chicago, IL, USA).

Las variables analizadas y el método de medición de cada una de ellas, fueron las siguientes:

- Variables epidemiológicas: sexo y edad.
- Variables clínicas: antecedentes personales, factores de riesgo cardiovasculares, hábitos higiénico-dietéticos y tratamientos farmacológicos habituales.
- Variables antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal, perímetro abdominal, perímetro de cadera, índice cintura-cadera, pliegue tricípital, circunferencia braquial y circunferencia muscular braquial.
- Evaluación por impedanciometría.
- Variables analíticas.
- Evaluación nutricional de la ingesta dietética.

En la recogida de datos de los pacientes incluidos en el estudio no se registraron pérdidas superiores al 20% en ninguno de los grupos de variables.

Las variables recopiladas fueron cualitativas dicotómicas (dc), cuantitativas ordinales (ord) o cuantitativas continuas (cont). Recogemos un resumen de las variables estudiadas en la tabla 16.



## 6.-MATERIAL Y MÉTODOS

Características generales	Antropometría	Impedanciometría	Encuesta nutricional	Analítica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Sexo</li> <li>• Patologías cardiovasculares</li> <li>• Fármacos</li> <li>• Tabaco</li> <li>• Alcohol</li> <li>• Ejercicio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso, talla e IMC</li> <li>• Clasificación de la obesidad según OMS y SEEDO</li> <li>• Perímetro abdominal, perímetro cadera, ICC</li> <li>• Pliegue tricipital, circunferencia braquial, circunferencia muscular braquial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistencia</li> <li>• Reactancia</li> <li>• Ángulo de fase</li> <li>• Agua intracelular, extracelular y corporal total</li> <li>• Masa libre de grasa, masa grasa y masa muscular total</li> <li>• Gasto metabólico basal</li> <li>• Calorimetría indirecta basal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Energía total</li> <li>• Macronutrientes</li> <li>• Micronutrientes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos</li> <li>• Urea</li> <li>• Creatinina</li> <li>• Ácido úrico</li> <li>• Proteínas totales</li> <li>• Perfil hepático</li> <li>• Perfil lipídico</li> <li>• PCR</li> <li>• Cortisol</li> <li>• Hormonas:</li> <li>• OC</li> <li>• TNF-alfa</li> <li>• Adiponectina</li> <li>• Leptina</li> <li>• Insulina y HOMA</li> </ul>

IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura-cadera; OMS: organización mundial de la salud; SEEDO: consenso de la sociedad española para el estudio de la obesidad; PCR: proteína C reactiva; IL-6: interleucina 6; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa.

**Tabla 16 - Resumen de variables analizadas en este estudio.**



### **6.3.1. Variables epidemiológicas:**

- Número de historia clínica del paciente.
- Edad (cont): años cumplidos en la fecha del inicio del estudio.
- Sexo (dc): hombre/mujer, obtenida de la historia clínica.

### **6.3.2. Variables clínicas**

- Hábitos tóxicos:
  - Consumo habitual de tabaco (dic): consiste en fumar, al menos 1 cigarro al día, en el último mes anterior a la entrevista que se realiza en el momento que accede al estudio. Si/No.
    - Número de cigarrillos (cont): número de cigarrillos consumidos habitualmente.
    - Consumo habitual de alcohol (dic). Si/No. Consiste en la ingesta de 12 g/día en las mujeres (un vaso de vino con las comidas) y 24 g/día en varones (consumo de dos vasos de vino a las comidas).
  - Ejercicio físico (dic): Se consideró que hace ejercicio físico cuando camina, al menos, media hora, tres días a la semana. Si/No.
  - Patologías cardiovasculares asociadas.
  - Tratamiento farmacológico.

### **6.3.3. Evaluación antropométrica**

- **Peso, talla e IMC**
  - Peso (cont): el peso se midió en Kilogramos (Kg), sin ropa, con una precisión de  $\pm 0,5$  kg, empleando una báscula manual hasta el 0,1 kg más cercano.
  - Talla (cont): La altura se midió en centímetros (cm) con el paciente en posición erguida hasta el centímetro más cercano, empleando un estadómetro.
  - IMC (cont): Se calculó el índice de masa corporal mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{talla}^2 (\text{m}^2)$$



## 6.-MATERIAL Y MÉTODOS

Para el análisis inferencial se agruparon a los pacientes según su IMC, atendiendo a la clasificación establecida por la Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad (SEEDO) y según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 17 y 18).

En el último consenso de la SEEDO en el año 2007, se presentan dos diferencias importantes con respecto a la clasificación de la OMS. Por una parte, el amplio rango que abarca el sobrepeso en la que está incluida una gran parte de la población adulta y que posee una gran importancia en la estrategia de la lucha contra la obesidad y de los factores asociados, lo divide en dos categorías, calificando al sobrepeso de grado II como preobesidad. Una segunda diferencia es la introducción de un nuevo grado de obesidad (obesidad grado IV u obesidad extrema) para aquellos pacientes con un IMC de  $50 \text{ kg/m}^2$ .

<b>Categoría</b>	<b>Valores límite del IMC (<math>\text{Kg/m}^2</math>) según SEEDO</b>
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9
Obesidad tipo I	30,0-34,9
Obesidad tipo II	35,0-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	$\geq 50$

Tabla 17 - Clasificación en función del índice de masa corporal (según la propuesta de la SEEDO 2007).

Categoría	Valores límite del IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	≥ 25,0
Preobesidad	25,0-29,9
Obesidad	≥ 30,0
Obesidad tipo I	30,0-34,9
Obesidad tipo II	35,0-39,9
Obesidad tipo III	≥ 40

Tabla 18 - Clasificación en función del índice de masa corporal (según la propuesta de la OMS 1995).

- **Cintura, Cadera e Índice Cintura Cadera (ICC)**

- Perímetro de cintura (cont): El perímetro de la cintura se determinó con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado. Se localizó el borde superior de las crestas ilíacas y por encima de ese punto, se rodeó la cintura del individuo con una cinta métrica. La lectura se realizó al final de una espiración normal. Se midió en centímetros.

- Perímetro de la cadera: se determinó de la misma manera que el perímetro de la cintura, pero eligiendo como puntos anatómicos ambos trocánteres.

- Índice cintura-cadera: La relación cintura-cadera es un método utilizado para describir la distribución, tanto subcutánea como intraabdominal, del tejido adiposo. Resulta de dividir el perímetro de la cintura (cm) por el perímetro de la cadera (cm):

ICC: Cintura (cm)/Cadera (cm)

Se consideran anormales valores superiores o iguales a 0,85 para mujeres y superiores o iguales a 0,90 para hombres (World Health Organization 1995).



- **Pliegue tricpital (PT), circunferencia braquial (CB) y circunferencia muscular del brazo (CMB)**

Estos tres parámetros fueron medidos por antropometristas experimentados, siguiendo las recomendaciones habituales (Heymsfield 1982), y las normas estándar de la Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría, empleando para su análisis las tablas de referencias de Frisancho y Alastrué, los cuales traducen un valor cuantitativo a percentiles, que posteriormente agruparemos (Alastrué 1988; Alastrué 1982; Frisancho 1981).

- Pliegue tricpital (cont): se mide en el punto medio entre el borde inferior del acromion y olécranon, en la cara posterior del brazo. El pliegue es vertical y corre paralelamente al eje longitudinal del brazo (Mataix 2002). Para medir dicho pliegue tricpital se mantuvo al paciente en bipedestación y con el brazo colgando libremente. No existe acuerdo acerca de que lado debe medirse. Se aconseja tener en cuenta el lado empleado en las tablas de referencia a utilizar. En este caso, en las tablas de Frisancho se utilizó el lado derecho (Mataix 2002).

A continuación, se localizó en la cara posterior el punto medio entre el acromion y el olécranon, por encima del tríceps. Se pellizcó suavemente la piel y el tejido celular subcutáneo en este punto y se aplicó un calibrador (lipocalibre) regulado a presión ( $10 \text{ g/mm}^2$ ) durante 3 segundos (Langer, Cambridge Scientific Industries). La medición se realizó tres veces y se tomó la media de estas expresada en milímetros.

- Circunferencia o perímetro del brazo o braquial (CB) (cont): se mide empleando una cinta métrica calibrada en milímetros (mm), hasta el milímetro más cercano, en el mismo lugar del brazo donde se realizó la medición del pliegue tricpital, es decir, con el brazo flexionado  $90^\circ$  con respecto al antebrazo, se localiza la mitad de la distancia entre el acromion y el olécranon, se marca y se pasa la cinta alrededor del brazo (relajado), sobre la marca de referencia en un plano perpendicular al eje del mismo (Mataix 2002). La medición se realizó tres veces y se tomó la media.

- Circunferencia muscular del brazo. Para el cálculo final de la circunferencia muscular del brazo se utilizó la fórmula siguiente, expresado en cm:

$$\text{CMB} = \text{CB} - (\text{PT} \times 0.314)$$

En la siguiente tabla se resumen las variables analizadas en este apartado (tabla 19).

Variable	Unidad	Forma de medición
<b>Sexo</b>	♂♀	
<b>Edad</b>	Años	
<b>Talla</b>	m	Estadómetro
<b>Peso</b>	Kg	Báscula manual
<b>IMC</b>	Kg/m <sup>2</sup>	Peso/talla <sup>2</sup>
<b>PT</b>	mm	Plicómetro tipo Langer
<b>CMB</b>	cm	CMB=CB-(PTx0,314)
<b>Circunferencia brazo</b>	cm	Cinta métrica
<b>Cintura y cadera</b>	cm	

♀ mujer; ♂: hombre; IMC: índice de masa corporal; PT: pliegue tricípital; CMB: circunferencia muscular del brazo; Kg: kilogramos ;cm: centímetros; mm: milímetros; m: metros

**Tabla 19 - Resumen de las variables antropométricas analizadas.**

### 6.3.4. Evaluación por impedanciometría

En todos los sujetos del estudio se realizó un análisis de impedancia bioeléctrica (AIB) para estimar la biorresistencia, la reactancia, el ángulo de fase  $\alpha$ , la calorimetría, el gasto metabólico total, la cantidad de agua corporal intracelular, extracelular y total, la masa magra o masa libre de grasa y la masa grasa total.

El compartimento corporal consta de masa grasa y masa libre de grasa. La masa grasa es la cantidad de depósitos lipídicos almacenados como grasa subcutánea o grasa visceral. La masa libre de grasa es la cantidad de tejido no graso del cuerpo. A su vez, se divide en masa celular corporal y masa extracelular. La primera contiene tejidos metabólicamente activos como células musculares, hematológicas o inmunes, incluida células adiposas pero no depósitos grasos, además de agua llamada intracelular, donde están estas células y cuyo principal mineral es el potasio. La masa extracelular que contiene partes metabólicamente inactivas como minerales óseos o plasma también incluye agua llamada extracelular y cuyo mineral predominante es el sodio (figura 28).

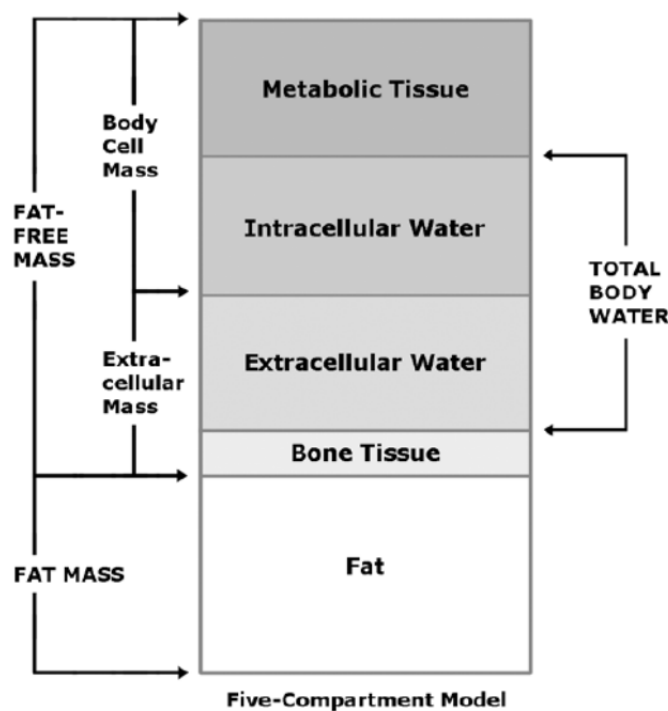


Figura 28 - Compartimento corporal. Clinician Desk Reference for BIA Testing, 2003.

La composición puede estudiarse por sus efectos en la corriente eléctrica conducida en el material. El fundamento del análisis de impedancia bioeléctrica se basa en el principio de la impedancia ( $Z$ ), mediante la cual se estudia la respuesta de un cilindro lleno de líquido al paso de la corriente eléctrica o la habilidad del medio para conducir la corriente. Es el ratio del voltaje inducido al inyectar una corriente en un medio conductor y tiene dos componentes: resistencia y reactancia. Las cargas iónicas de los iones presentes en el fluido que se oponen al paso de la corriente en un medio conductor y por tanto disipan energía, se conoce como resistencia ( $R$ ). El efecto debido al depósito de energía en un medio conductor, es la reactancia ( $X$ ).

La resistencia medida a través de un cilindro se relaciona directamente con la longitud del mismo e inversamente a su diámetro. El cuerpo humano se puede conceptuar como un cilindro cuya longitud es la altura y su diámetro, constante. De esta forma, la resistencia medida, a través del cuerpo corregido para la altura, refleja el volumen corporal. La relación entre la impedancia y la resistencia se expresa por la ecuación:

$$Z = R^2 + X_c^2$$

donde  $X_c$  es la reactancia que constituye la capacitancia de las membranas, también expresada en Ohms.

La tangente entre la resistencia y la reactancia se conoce como ángulo de fase. El ángulo de fase es el tiempo de retraso entre una corriente estimulada y un voltaje generado por una corriente alternativa en un medio conductor (figura 29) (Clinician 2012).

Así pues, conocidas la altura, peso, edad, sexo, resistencia, reactancia y ángulo de fase, nos permite determinar el agua total, el agua extracelular, el agua intracelular, masa celular, músculo y grasa (Cigarrán 2004).

El AIB se realizó en todos los sujetos después de un ayuno de al menos 5 horas, según las instrucciones del fabricante. Dado que puede verse influenciado por el grado de hidratación, se advirtió a los sujetos que no podían realizar ejercicio físico o beber alcohol en las 48 horas previas a la realización de la prueba (Forrester 2002).



## 6.-MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó con un aparato Akern EFG, realizado en Pisa, Italia. Se produjo una corriente eléctrica de 0,8 mA y 50 kHz por un generador de señal calibrada (Biodynamics Model 310e, Biodynamics Corp, Seattle, Wa, EEUU) y se aplicó sobre la piel de las extremidades derechas, empleando unos electrodos adhesivos. Mediante el aparato de bioimpedancia se obtuvieron la reactancia y la resistencia, que se emplearon para calcular el agua corporal total.

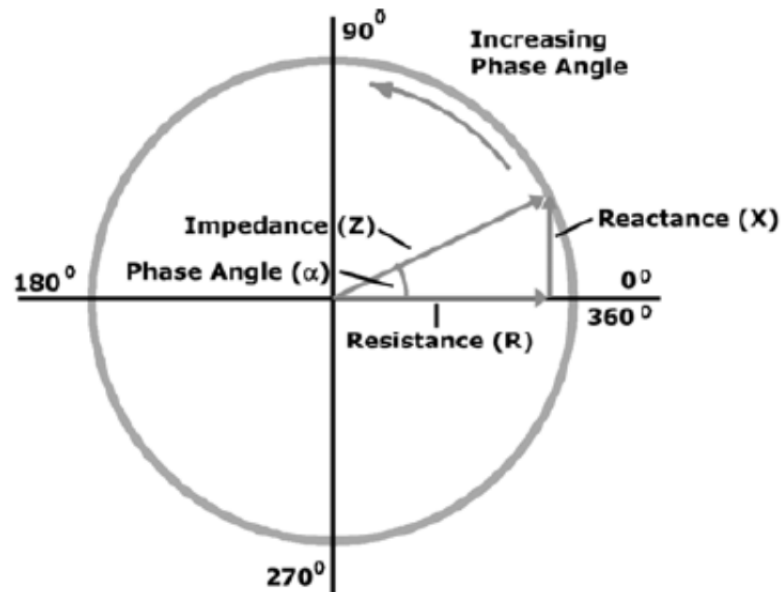


Figura 29 - Coordinadas polares que muestran la relación entre resistencia, reactancia, impedancia y ángulo de fase. Clinician Desk Reference for BIA Testing. 2003.

Mediante el aparato de bioimpedancia se obtuvieron la reactancia y la resistencia, que se emplearon para calcular el agua corporal total. La masa libre de grasa se obtuvo a partir del agua corporal total al asumir una hidratación constante de 0,732 (Batterham 1999) y la grasa corporal se calculó como el peso corporal total menos la masa libre de grasa (Batterham 1999; Schwenk 1999).



Se propone un cálculo del ángulo de fase  $\alpha$  a partir de la siguiente fórmula (Ott 1995; Schwenk 1999 y 2000; Ellis 2000):

$$\alpha = (Xc \times 180^\circ) / (R \times \pi)$$

El ángulo de fase se calculó mediante la fórmula propuesta por Barbosa (Barbosa 2005):

$$\text{Ángulo de fase} = \text{arc-tangent reactancia} / \text{resistencia} \times 180^\circ / \pi$$

Algunos autores utilizan una ecuación simplificada:

$$\alpha = \text{reactancia} / \text{resistencia}$$

convertido en grados.

Aunque esto no es estrictamente correcto, la ecuación simplificada da resultados similares, porque los valores de la razón entre reactancia y resistencia son muy bajos. En esta situación, al calcular el arco tangente se obtienen resultados similares. Esto no ocurriría si los valores fueran mayores.

En la siguiente tabla se muestran los valores de referencia obtenidos por Barbosa et al (Barbosa 2005) (tabla 20).

Grupo de edad	Ángulo de fase <sup>1</sup>		p <sup>2</sup>
	Hombres	Mujeres	
<b>18-20</b>	7,90 ± 0,47 (6.97, 8.75)	7,04 ± 0,85 (5.90, 8.91)	<0,001
<b>20-29</b>	8,02 ± 0,75 (6.83, 9.17)	6,98 ± 0,92 (5.64, 8.55)	<0,001
<b>30-39</b>	8,01 ± 0,85 (6.64, 9.48)	6,87 ± 0,84 (5.57, 8.36)	<0,001
<b>40-49</b>	7,76 ± 0,85 (6.53, 9.00)	6,91 ± 0,85 (5.57, 8.33)	<0,001
<b>50-59</b>	7,31 ± 0,89 (6.12, 8.68)	6,55 ± 0,87 (5.48, 7.96)	<0,001
<b>60-69</b>	6,96 ± 1,10 (5.40, 8.88)	5,97 ± 0,83 (4.69, 7.48)	<0,001
<b>&gt;70</b>	6,19 ± 0,97 (4.77, 8.01)	5,64 ± 1,02 (4.22, 7.04)	<0,001

Todos los valores son media ± DE, en paréntesis se muestran los percentiles 5 y 95<sup>2</sup>:  
prueba t

Tabla 20 - Ángulo de fase según grupos de edad y sexo (Propuesto por Barbosa 2005).



## 6.-MATERIAL Y MÉTODOS

Los parámetros analizados en el AIB se recogen en la siguiente tabla (tabla 21).

Variable	Unidad	Medición
Resistencia	Ohms	AIB Biodynamic Model 310e
Reactancia	Ohms	
Ángulo de fase $\alpha$	°	
Agua corporal total	L	
Agua extracelular	L	
Agua intracelular	L	
Masa magra o libre de grasa	Kg	
Masa grasa	Kg	
Gasto metabólico basal	Kcal/día	
Calorimetría	Kcal/día	

°: grados; L: litros; Kg: kilogramos; Kcal: kilocalorías.

Tabla 21 - Resumen de las variables analizadas por AIB.

### 6.3.5. Evaluación analítica

Se realizó un estudio de los siguientes parámetros bioquímicos en todos los pacientes:

- Linfocitos, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales.
- Perfil lipídico: LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos.
- Perfil hepático: bilirrubina total, transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina.
- Proteínas reactivas: proteína C reactiva.
- Hormonas: insulina, cortisol basal, resistencia insulínica (HOMA), leptina, osteocalcina, adiponectina y TNF-alfa.

Se extrajo una muestra de sangre de cada uno de los sujetos del estudio en ayunas y condiciones basales y se realizaron las determinaciones en el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario “del Río Hortega” en

los analizadores Hitachi 917 (Roche Diagnostics®, Switzerland) (parámetros bioquímicos) e Image (Beckman Coulter Inc ®, USA) (proteínas séricas).

Los valores de referencia informados por el laboratorio de análisis clínicos fueron mostrados en la siguiente tabla (tabla 22).

Parámetro	Valores de referencia	Parámetro	Valores de referencia
Linfocitos	20 – 48 x 10 <sup>3</sup> / μL	Ácido úrico	3,4 – 7,0 mg/dL
Urea	10 – 50 mg/dL	Bilirrubina	0,3 – 1,4 mg/dL
Creatinina	0,6 – 1,1 mg/dL	Proteínas totales	6,6 – 8,7 g/dL
LDL-colesterol	130 – 160 mg/dL	Insulina	2 – 30 UI/mL
Colesterol total	110 – 240 mg/dL	Triglicéridos	50 – 170 mg/dL
GPT	1 – 40 UI/L	GOT	1 – 37 UI/L
Cortisol matinal	5,0 – 25,0 μg/dL	GGT	1 – 50 UI/L
PCR	0 – 8 mg/L	Fosfatasa alcalina	98 – 279 UI/L

PCR: proteína C reactiva; g: gramos; mg: miligramos; μg: microgramos; UI: unidades internacionales; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 22 - Resumen de los valores de referencia de las diferentes variables analizadas en laboratorio.

Los parámetros glucemia, colesterol, triglicéridos y HDL colesterol, se analizaron con un Autoanalizador Hitachi 917 (Roche Diagnostics®). El LDL colesterol se analizó con la Fórmula de Friedewald y la insulina, con el Architect i2000 (Abbott Laboratorios ®). La determinación de LDL colesterol no suele hacerse de manera directa, se calcula mediante la fórmula de Friedewald (siempre que los triglicéridos no superen los 400 mg/dL – 4,45 mmol/L): LDL-colesterol = colesterol total – HDL- colesterol- triglicéridos/5 (en mg/L) o triglicéridos/2,1 (en mmol/L). El índice de HOMA se calcula mediante la siguiente fórmula: glucosa mg/dl x insulina/405.

La determinación plasmática de osteocalcina total se realizó, a través de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) con el kit comercial (N-MID® osteocalcina ELISA; immunodiagnostic systems (IDS), Boldon, Reino Unido). El coeficiente de variabilidad interensayo fue inferior al 5,1% y el coeficiente intraensayo inferior al 2,2%.



La adiponectina también se midió con una técnica de ELISA con el kit (Mediagnost ELISA E09; Alemania), los coeficientes de variabilidad de interensayo e intraensayo fueron inferiores a 6,7% y 4,7%, respectivamente, con un coeficiente de variabilidad total por debajo de 11,3%.

La leptina se midió con el kit (Mediagnost ELISA E07; Alemania). Los coeficientes inter e intraensayo estuvieron por debajo del 10%.

TNF-alfa fue medido con el kit (ELISA R&D systems, Inc. Mineapolis, USA) con una sensibilidad de 0,7 pg/ml y 0,5 pg/ml, respectivamente. Los valores normales de TNF-alfa fueron (0,5 – 15,6 pg/ml).

### **6.3.6. Evaluación nutricional de la ingesta dietética**

Todos los sujetos respondieron a una encuesta nutricional para valorar la ingesta de calorías, macronutrientes, minerales y vitaminas. A dicha encuesta se le incorporaron escalas de alimentos y modelos para mejorar los resultados de la misma (Mataix 2002).

Los macronutrientes analizados fueron: proteínas, hidratos de carbono, lípidos y fibra. Los micronutrientes analizados fueron: calcio y vitamina D.

Para la encuesta nutricional, se solicitó a los individuos participantes que realizaran un recuerdo de todo lo ingerido en las últimas 48 horas. Todos los participantes en el estudio recibieron instrucciones para realizar un recordatorio escrito de los alimentos ingeridos durante los dos días previos, de forma diaria, con la ayuda de unas escalas de alimentos para facilitar la precisión en el tamaño de las raciones. Se preguntó también acerca del modo de preparación de dichos alimentos. Los registros fueron revisados por una dietista y analizados por un sistema informático de tratamiento de datos. La ingesta total de calorías fue empleada como indicador de la ingesta nutritiva. Ningún sujeto tomaba suplementos dietéticos o realizaba algún tipo de dieta en el momento del estudio o en los 6 meses previos del mismo.

Se midió la ingesta nutricional en valores absolutos (en kilocalorías, gramos, miligramos o microgramos) y también en porcentajes de las ingestas dietéticas de referencia (IDR), valorando el porcentaje de sujetos que cumplieran dichas recomendaciones para cada uno de los nutrientes (National Research Council 1989).



Se entiende por Ingesta Dietética de Referencia (IDR, encontrándose a veces también las siglas RDI, del inglés, Recommended Dietary Intake) la cantidad de un nutriente determinado capaz de facilitar un normal funcionamiento del metabolismo del ser humano en casi la totalidad de una población (Council for Responsible Nutrition 2001; Hernández Triana 2004). Es decir, son los valores de referencia de nutrientes que debe contener una dieta para prevenir las enfermedades deficitarias, reducir las enfermedades crónicas y conseguir una salud óptima, aprovechando el potencial máximo de cada nutriente (Cuervo 2009). Se utilizaron las IDR establecidas por el Consejo de Alimentación y Nutrición del Instituto Norteamericano de Medicina 1997-2001 (Council for Responsible Nutrition 2001; Hernández Triana 2004).

El requerimiento de un nutriente se define como la cantidad necesaria para el sostenimiento de las funciones corporales del organismo humano dirigidas hacia una salud y rendimiento óptimos. Los requerimientos nutricionales del ser humano tienen 3 componentes: el requerimiento basal, el requerimiento adicional por crecimiento, gestación, lactancia o actividad física y la adición de seguridad para considerar pérdidas de nutrientes por manipulación y procesamiento.

El suministro dietario recomendado (RDA) es la ingesta dietética diaria promedio de un nutriente suficiente para abastecer los requerimientos del 97,5 % de los individuos sanos de un grupo particular de edad y sexo de la población (Council for Responsible Nutrition 2001; Hernández Triana 2004).

Los rangos aceptables de macronutrientes (RAM) dan los porcentajes de la distribución de los macronutrientes en la dieta diaria recomendados junto con las IDR. Adjuntamos un modelo de encuesta como el que se empleó con los alumnos, para la recogida de datos de esta tesis.



### 6.3.6.1. Encuesta nutricional (2 días)

1. Anote todos los alimentos consumidos durante el día (tabla 23). Indique:
  - a) Plato (por ejemplo: pollo en salsa).
  - b) Ingredientes (por ejemplo: pechuga de pollo, tomate natural, cebolla, ajo, vino, sal y aceite de oliva).
  - c) Cantidad expresada según peso o porción aproximada (por ejemplo: 200 gramos ó ½ pechuga; un cazo sopero de lentejas o nº de gramos de estas pesadas en crudo).
  - d) Forma de preparación (por ejemplo: empanado y frito).
2. No olvide indicar las salsas, condimentos, guarniciones, que acompañan al plato principal. Anote el peso o una estimación de la cantidad consumida (por ejemplo: 5 rodajas de tomate, 3 patatas medianas, 4 cucharadas soperas de salsa de tomate). También el pan.
3. Indique siempre el aceite o tipo de grasa utilizada en la preparación del plato (por ejemplo: aceite de oliva, girasol, mantequilla...).
4. Incluya la cantidad y tipo de bebidas alcohólicas y refrescantes consumidas (por ejemplo: 2 cervezas de lata, 1 cerveza de botellín, 1 vaso de vino...).
5. De información detallada (nombre del producto y etiqueta si es posible) de los alimentos precocinados (por ejemplo: croquetas, pizzas congeladas), o productos elaborados industrialmente (por ejemplo: mahonesas, productos de bollería...).



Desayuno	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma de preparación
8,30 horas	Café con leche	Café Líquido	100 ml	expreso
		Leche entera	100 ml	
		Azúcar	10 g	
	Tostadas	Pan de molde	50 g	tostado
		Margarina sin sal	20 g	
		Mermelada con azúcar	30 g	
Comida	a) Platos	b) Ingredientes	c) Cantidad	d) Forma de preparación
14 horas	Lentejas	Lentejas	60 g	Cocido
		Arroz	15 g	
		Aceite	7 ml	
		Cebolla, ajo...		
	Pechuga	Pollo	100 g	plancha
		Aceite	5 ml	
	Ensalada mixta	Lechuga	100 g	crudo
		Tomate	100 g	
		Aceite	10 ml	
	Fruta	Naranja	1 pieza	cruda
	Pan	Fresco integral	30 g	
	Vino	Tinto	1 vaso	

Tabla 23 - Resumen de la encuesta nutricional.

Forma de preparación:

- Cocidos
- Fritos
- Asados
- Al horno
- A la plancha
- Empanados
- Crudos (verduras, hortalizas, etc)
- Guisados (en agua y aceite)



## 6.-MATERIAL Y MÉTODOS

Forma de expresar algunas cantidades:

Alimentos líquidos

- Vaso:
  - pequeño (vino)
  - mediano (agua)
  - grande (especificar tipo)
- Taza:
  - pequeña (de moka)
  - mediana (de té)
  - grande o tazón

Alimentos sólidos

- Cucharón, cuchara o espumadera de servir
- Cuchara:
  - sobera
  - mediana
  - pequeña
- Plato llano o sopero:
  - colmado
  - raso
- Pan:
  - pan de molde
  - pan tostado
  - pan blanco
  - pan integral
- Fruta, por piezas
- Aperitivos, por unidades (adjuntar siempre el envoltorio)

Mediante la encuesta dietética se valoró la ingesta de energía total, medida en kilocalorías, así como de los diferentes macronutrientes: proteínas, hidratos de carbono, grasas y fibra, todos ellos medidos en gramos. Se calculó, igualmente, la cantidad de proteínas ingeridas por kilogramo de peso corporal. Por otro lado, se analizó la ingesta de calcio y vitamina D.



La ingesta calórica de reposo recomendada (Requerimientos Energéticos Estimados, REE) para cada paciente se calcula según la fórmula de Harris-Benedict en función del IMC, la edad, la talla y el peso, todo ello corregido por el factor de estrés recomendado (coeficiente de ajuste, CA) para las distintas patologías, en el caso de que las hubiera (tabla 24).

<b>Adultos &gt;19 años IMC 18,5-25</b>	Hombre REE= $662 - (9,53 * \text{edad}) + CA * (15,91 * \text{peso} + 539,6 * \text{talla})$
	Mujer REE= $354 - (6,91 * \text{edad}) + CA * (9,36 * \text{peso} + 726 * \text{talla})$
<b>Adultos &gt;19 años IMC &gt;25</b>	Hombre REE= $1.086 - (10,1 * \text{edad}) + CA * (13,7 * \text{peso} + 416 * \text{talla})$
	Mujer REE= $448 - (7,95 * \text{edad}) + CA * (11,4 * \text{peso} + 619 * \text{talla})$

REE. Requerimientos Energéticos Estimados; CA: coeficiente de ajuste.

Tabla 24 - Fórmula de Harris-Benedict para el cálculo de los requerimientos energéticos estimados (REE) en función del IMC, el sexo, la edad, el peso y la talla.

Los cálculos nutricionales se realizaron empleando el software Nutrient data system for research (Sistema de datos nutricionales para la investigación) versión 4.0, desarrollado por la Universidad de Minnesota, en Minneapolis. Calidiet® Tob B Mataix et al. Los datos relativos a los registros de la ingesta se analizaron con el software Minnesota Nutrition Data System NDS-93, Food Database version 26.



## 6.-MATERIAL Y MÉTODOS

A continuación, se muestra una tabla resumen de las variables (macro y micronutrientes) analizados en este estudio (tabla 25):

Variable	Unidad	Forma de medición
<b>Ingesta calórica</b>	Kcal/día	Encuesta nutricional
<b>Proteínas</b>	G	
<b>Hidratos de carbono</b>	G	
<b>Grasas</b>	G	
<b>Fibra</b>	G	
<b>Calcio</b>	G	
<b>Vitamina D</b>	µg	

Kcal: kilocalorías; g: gramos; mg: miligramos; µg: microgramos.

Tabla 25 - Resumen de los macro y micronutrientes analizados por medio de la encuesta nutricional.

### 6.3.7. Valoración de síndrome metabólico

Para valorar el síndrome metabólico en esta población, se utilizaron los criterios propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (tabla 26). Estos criterios incluyen los siguientes factores:

- Obesidad central: circunferencia de cintura  $\geq 94$  cm para hombres y  $\geq 80$  cm para mujeres.

Además de dos de los siguientes factores:

- Niveles de triglicéridos iguales o superiores a 150 mg/dl o estar tomando medicación para la hipertrigliceridemia.

- Niveles de HDL colesterol menor de 40 mg en varones y menor de 50 mg en mujeres o tomar medicación hipolipemiente.

- Tensión Arterial sistólica igual o mayor de 130 mmHg o tensión arterial diastólica igual o mayor de 85 mmHg o estar tomando tratamiento antihipertensivo.

- Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual a 100 mg/dl, estar diagnosticado previamente de DM tipo 2, recomendándose un test de tolerancia a la glucosa para este tipo de pacientes, aunque no se requiere.



	IDF <sup>1</sup>	
<b>Obesidad central (perímetro cintura)</b>	Hombre ≥ 94 cm	Mujer ≥ 80 cm
<b>Triglicéridos</b>	≥ 150 mg/dl (1,7mmol/L)	
<b>HDL-CT</b>	< 40 mg/dl <sup>2</sup> (1,03 mmol/L)	< 50 mg/dl (1,29 mmol/L)
<b>TA</b>	≥130 mmHg / ≥ 85 mmHg	
<b>Glucemia</b>	≥ 100 mg/dl (5,6 mmmol/L) o DM previa	

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; 1: límite por encima del cual se considera patológico; 2: límite por debajo del cual se considera patológico.

Tabla 26 - Criterios de factores de riesgo cardiovascular propuestos por la IDF, con sus respectivos límites.

Para valorar sus niveles de tensión arterial, se utilizó la clasificación propuesta por las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología de 2003 (European Society of Hypertension 2003), que se basaban en la propuesta de la OMS en 1999 (Chalmers 1999).



### 6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron tratados empleando el paquete estadístico SPSS (SPSS para Windows versión 15.0, 2008 SPSS INC, Chicago III, EEUU).

#### 6.4.1. Análisis descriptivo

Las variables cuantitativas fueron descritas como media  $\pm$  desviación estándar y su normalidad establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La mediana y el rango intercuartílico se utilizaron, además, para la descripción de las variables cuantitativas discretas. Por su parte, las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Los datos se recogieron en tablas y se representaron en los gráficos más adecuados para cada tipo de variable (diagrama de barras para las variables cualitativas e histograma de frecuencias para las cuantitativas).

#### 6.4.2. Análisis bivariante

Dependiendo de las condiciones (paramétricas o no paramétricas) de la aplicación se utilizaron las siguientes pruebas:

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado con test exacto de Fisher o razón de verosimilitudes.

Para estudiar las diferencias entre medias en dos grupos, se utilizó la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney y en más de dos grupos, el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis.

Finalmente, la relación entre variables cuantitativas se analizó mediante las pruebas de correlación de Pearson (en condiciones paramétricas) o de Spearman (en condiciones no paramétricas).



### 6.4.3. Regresión logística

Se realizó un modelo de regresión logística para explicar la variable SM definido por los criterios de la IDF y se incluyeron como variables independientes: la edad, el sexo, el valor de la glucemia patológica según IDF, el valor del cuartil 75 de leptina, insulina y osteocalcina, el valor del cuartil 25 de adiponectina y el valor del percentil 75 de TNF-alfa.

El nivel de significación ( $p$ ) para todas las pruebas fue menor o igual a 0,05.

El porcentaje de valores perdidos no superó el 5% en cada variable, excepto en algunos parámetros de la encuesta nutricional, PCR e insulina con un 17%, cuyos valores se mencionan en el texto. Por ejemplo, la calorimetría indirecta tiene más de 10 valores perdidos.



### 6.5. TRATAMIENTO INFORMÁTICO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

El tratamiento informático de los datos, adecuadamente codificados, fue realizado en un ordenador personal portátil Toshiba Aspire 1350 Series, con procesador AMD Athlon XP-M, sistema operativo Windows XP y herramientas de Microsoft Office 2000.

La búsqueda bibliográfica se efectuó a través de Internet en Microsoft Internet Explorer XP. Los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos (SPSS para Windows versión 15.0, 2008 SPSS INC, Chicago Ill, EEUU) diseñada ex profeso.

Se aseguró la calidad de los datos comprobándose al menos en dos ocasiones y por dos investigadores, antes de su procesamiento definitivo para detectar datos perdidos, omisiones o errores.

La base de datos fue registrada en la Agencia Nacional de Protección de Datos (ANPD), dentro del Sistema de Información del Grupo de Investigación Biomédica (SIGIB).



## 6.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la National Library of Medicine (NLM). Para la búsqueda inicial se han empleado términos libres y vocabulario controlado: osteocalcin, leptin, adiponectin, bone as endocrin organ, bone and energy, metabolic syndrome, adipose tissue, cardiovascular risk, nutrition, nutrition assessment, dietary intake, macronutrient intake, micronutrient intake, BIA, anthropometry, body mass index, body composition y un largo etcétera.

Los términos de búsqueda se relacionaron mediante operadores lógicos e implementaron mediante truncadores, limitándose a los años 1973-2013 (excepto artículos de naturaleza histórica), dos idiomas (castellano e inglés), investigación en humanos y animales y artículos con abstract.

Se seleccionaron los artículos más relevantes según criterio personal. Asimismo, se usaron revistas, libros de texto, monografías y manuales actualizados de especial importancia para nuestro estudio.

La búsqueda libre ha sido completada con la de vocabulario controlado (MeSH) restringiéndola a un término o ampliándola a varios si ha sido preciso.

Se ha utilizado asimismo la Biblioteca Cochrane Plus ([www.bibliotecacochrane.net](http://www.bibliotecacochrane.net)), con acceso libre y gratuito en todo el territorio español gracias a una suscripción realizada por el Ministerio de Sanidad y Política Social.



### 6.7. ASPECTOS ÉTICOS

Nuestro estudio se desarrolló siguiendo las normas éticas recogidas en los reglamentos internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos y de la investigación biomédica en sujetos humanos (Declaración de Helsinki de 1964, última enmienda en el año 2008).

Los participantes fueron informados de los fines pretendidos y de la voluntariedad de su participación, respetando su derecho a la intimidad.

Durante la entrevista, llevada a cabo por el equipo investigador, se recabó el consentimiento por escrito de los sujetos estudiados y los investigadores se comprometieron a guardar la confidencialidad de los datos personales en todo momento y a comunicar a los pacientes participantes todos los datos que pudieran tener interés para su salud. Se contó con la aprobación del Comité de Investigación del Hospital.







## 7.-RESULTADOS



7

RESULTADOS



## 7. RESULTADOS

### 7.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

En este estudio se incluyeron 178 sujetos que acudieron a la consulta de Endocrinología del Hospital Río Hortega, para participar en un programa de pérdida de peso entre Octubre de 2005 y Enero de 2008.

El total de sujetos que se incluyó, finalmente, en la muestra fue de 158, ya que 20 individuos fueron eliminados puesto que faltaban variables que impedían determinar si presentaban o no síndrome metabólico.

#### 7.1.1. Edad

La edad media de la población estudiada fue de  $44,5 \pm 15,8$  años, presentando una distribución normal. La edad mínima fue de 15 años y la edad máxima de 81 años (figura 30). La edad media de los varones fue de  $41 \pm 15,8$  años y la de las mujeres de  $45,6 \pm 15,8$  años, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos.

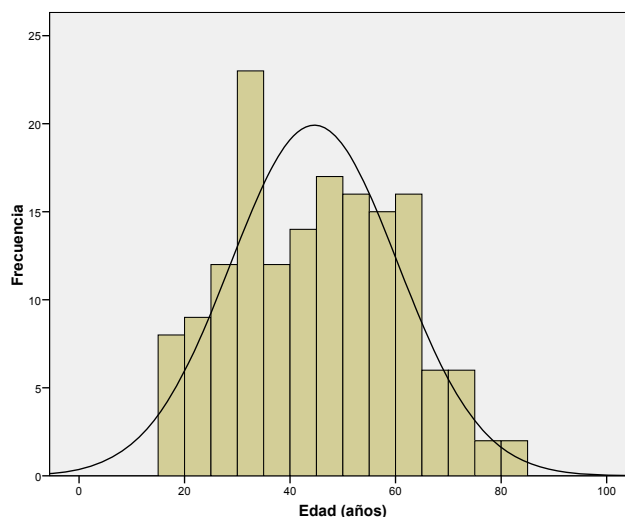


Figura 30 - Edad: Histograma de frecuencias.



### 7.1.2. Sexo

Del total de sujetos estudiados, la distribución por sexos fue la siguiente: 124 eran mujeres (78,5%) y 34 eran varones (21,5%).

### 7.1.3. Patologías cardiovasculares asociadas y fármacos

La mayoría de la población estudiada no presentó ninguna patología cardiovascular en el momento del estudio. Al analizar la muestra final de 158 sujetos, solo 3 sujetos (1,8%) estaban diagnosticados de cardiopatía isquémica y 2 (1,2%) habían tenido un episodio de accidente cerebrovascular agudo previo. Un sujeto (0,6%) estaba diagnosticado de osteopenia y 3 (1,8%) de osteoporosis.

En cuanto al tratamiento farmacológico, 8 sujetos tomaban antiagregantes, repartidos de la siguiente manera: 5 tomaban ácido acetil salicílico (adiro®), otro estaba con doble antiagregación con ácido acetil salicílico y clopidogrel (plavix®), 1 tomaba clopidogrel, otro trifusal (disgren®) y finalmente, 5 sujetos tomaban acenocumarol (sintrom®). Respecto al tratamiento de las enfermedades del metabolismo fosfocálcico, 3 sujetos consumían calcio, 3 tomaban calcio+colecalciferol (1 ideos®, 2 natecal®), 1 sujeto tomaba ácido risendrónico (actonel®) y otro consumía complejo oseína-hidroxiapatita (osteopor®).

### 7.1.4. Tabaco

A esta cuestión respondieron 153 sujetos (96,8%). Los pacientes que se declararon fumadores fueron 26 (17%) y los pacientes que se declararon no fumadores fueron 127 (83%).

Los varones fumaban el 18,2% (6/33 varones) y las mujeres el 16,7% (20/120 mujeres), sin encontrarse diferencias significativas.

Al estratificar por grupos de edad, se encontró que los sujetos menores de 45 años fumaban un 24% (18/75 casos), mientras que los mayores de 45 años fumaban un 10,3% (8/78 casos), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,024$ ).



### **7.1.5. Alcohol**

El número de individuos que respondió a esta pregunta fue de 135 (85,4%). Los sujetos que manifestaron que bebían alcohol eran 16 (11,9%). Dentro de este grupo, 3 casos (2,1%) consumían alcohol de alta graduación, 6 (4,2%) bebían vino, 4 (2,8%) cerveza y 3 (2,1%) ingerían otras bebidas.

Al diferenciar por sexo, se observó que los varones que declararon beber alcohol constituían el 21,4% (6/28 varones) y la mujeres bebedoras eran un 9,3% (10/107 mujeres), sin que se hallasen diferencias.

Al clasificar por edad, el 12,5% (8/64 sujetos) eran menores de 45 años, mientras que el 11,3% (8/71 sujetos) eran mayores de 45 años, sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas.

### **7.1.6. Ejercicio físico**

Respondieron a esta cuestión 148 individuos (93,7%). Declararon realizar algún tipo de ejercicio físico, 53 casos (35,8%), mientras que 95 casos (64,2%) no realizaban ningún ejercicio.

Por sexo, los hombres que realizaban ejercicio suponían un 45,5% (15/33 varones) y las mujeres un 33% (38/115 mujeres).

El 36,6% (26/71 casos) de los pacientes menores de 45 años declararon realizar ejercicio frente a un 35,1% (27/77 casos) que no realizaban ningún ejercicio. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas al clasificar por sexo o edad.

## 7.2. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

### 7.2.1. Peso, talla e IMC

#### 7.2.1.1. **Peso**

El peso se calculó en 156 individuos, presentando una media de  $93,5 \pm 19,6$  Kg y una distribución normal (figura 31).

Al estratificar por sexos, se observó que los varones tenían un peso medio de  $107,2 \pm 17,7$  kg, mientras que las mujeres pesaron  $89,7 \pm 18,5$  Kg ( $p=0,001$ ) (tabla 27).

Al estratificar por edad, el grupo de menores de 45 años presentó un peso medio de  $94,2 \pm 17,6$  Kg, mientras que el grupo de mayor edad mostró un peso medio de  $92,8 \pm 21,5$  Kg, sin encontrarse diferencias significativas (tabla 28).

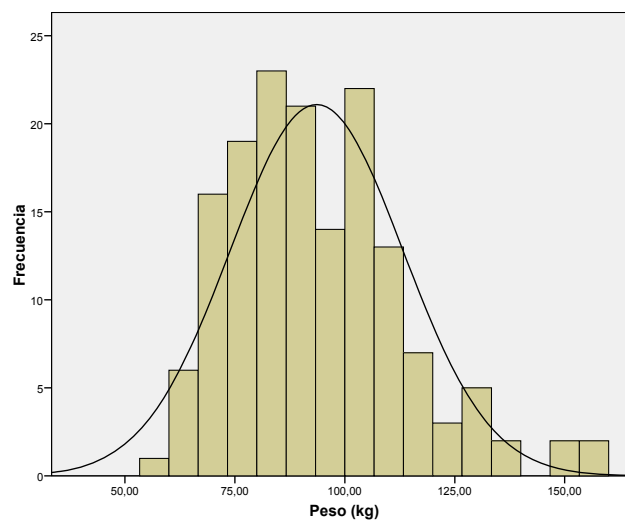


Figura 31 - Peso: Histograma de frecuencias.

### 7.2.1.2. Talla

La talla se midió en 158 individuos. La media fue de  $1,61 \pm 0,09$  m, con una distribución normal (figura 32).

La talla en los hombres fue superior a la de las mujeres con una media de  $1,71 \pm 0,09$  m frente a una media de  $1,58 \pm 0,06$  m, con una  $p=0,001$  (tabla 27).

Por edad, también la talla fue significativamente mayor en el grupo de menor edad con una media de  $1,64 \pm 0,09$  m, mientras que la media en mayores de 45 años fue de  $1,57 \pm 0,07$  m;  $p=0,001$  (tabla 28).

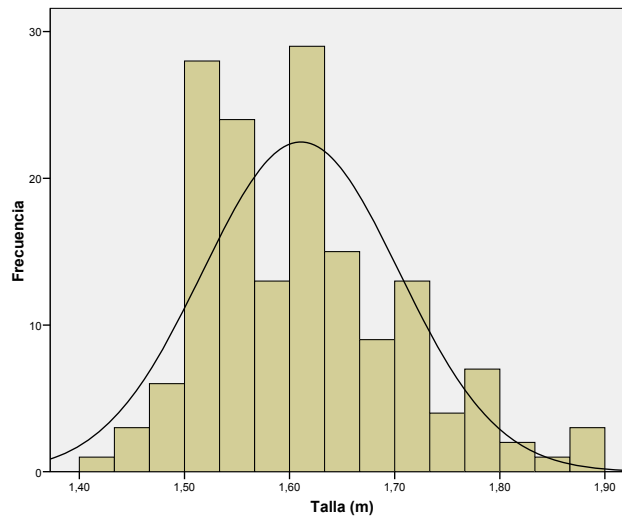


Figura 32 - Talla: Histograma de frecuencias.

### 7.2.1.3. Índice de masa corporal

El índice de masa corporal (IMC), mostró una distribución normal (figura 33) con una media de  $35,9 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$ , valor que se sitúa entre los definidos para obesidad tipo I según la clasificación de la SEEDO realizada en 2007 y la de la OMS/WHO en 1995.

No se encontraron diferencias en cuanto al IMC al diferenciar por sexo, ya que los varones presentaron una media de  $36,4 \pm 5,09 \text{ Kg/m}^2$  frente al  $35,8 \pm 7,31 \text{ Kg/m}^2$  de las mujeres (tabla 27). Sin embargo, el IMC fue significativamente mayor en el grupo de mayor edad con un valor medio  $34,5 \pm 5,11 \text{ Kg/m}^2$  frente al grupo de menores de 45 años con una cifra de  $37,3 \pm 8,05 \text{ Kg/m}^2$ ;  $p=0,009$  (tabla 28).

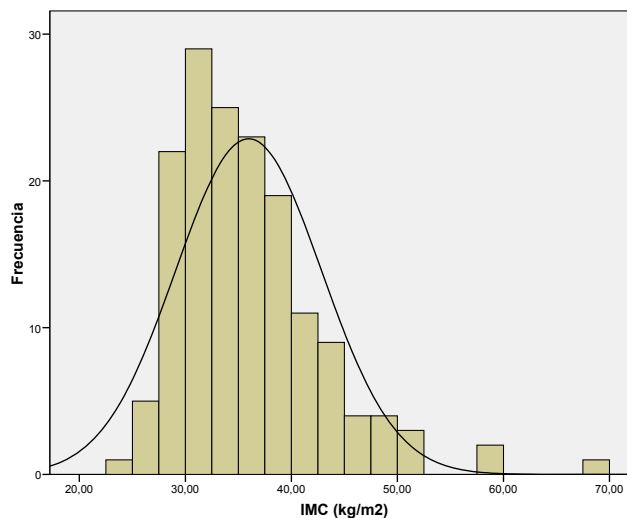


Figura 33 - IMC: Histograma de frecuencias.

	Hombre	Mujer	p
<b>Peso (Kg)</b>	$107,2 \pm 17,7$	$89,7 \pm 18,5$	0,001
<b>Talla (m)</b>	$1,71 \pm 0,09$	$1,58 \pm 0,06$	0,001
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	$36,4 \pm 5,09$	$35,8 \pm 7,31$	NS <sup>a</sup>

Tabla 27 - Peso, talla e IMC: Diferencias por sexo. <sup>a</sup> NS: no significativo.





	Edad < 45 años	Edad ≥ 45 años	p
<b>Peso (Kg)</b>	94,2 ± 17,6	92,8 ± 21,5	NS <sup>a</sup>
<b>Talla (m)</b>	1,64 ± 0,09	1,57 ± 0,07	0,001
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	34,5 ± 5,11	37,3 ± 8,05	0,009

Tabla 28 - Peso, talla e IMC: Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.



## 7.-RESULTADOS

### 7.2.1.4. Clasificación según la SEEDO

La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) propone una clasificación de los individuos según el IMC, tal y como se recoge en la siguiente tabla (tabla 29):

<b>Categoría</b>	<b>Valores límite del IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Peso insuficiente</b>	< 18,5
<b>Normopeso</b>	18,5-24,9
<b>Sobrepeso grado I</b>	25,0-26,9
<b>Sobrepeso grado II (preobesidad)</b>	27,0-29,9
<b>Obesidad tipo I</b>	30,0-34,9
<b>Obesidad tipo II</b>	35,0-39,9
<b>Obesidad tipo III (mórbida)</b>	40,0-49,9
<b>Obesidad tipo IV (extrema)</b>	≥ 50

Tabla 29 - Clasificación en función del índice de masa corporal (según la propuesta de la SEEDO 2007).

Según la clasificación de la SEEDO, el 3,8% de la población estudiada (6 casos) mostró sobrepeso grado I, el 13,9% (22 casos) sobrepeso grado II (preobesidad), el 34,2% (54 casos) obesidad de tipo I, el 26,6% (42 casos) obesidad tipo II, el 17,7% (28 casos) obesidad tipo III (mórbida) y por último, el 3,8% (6 casos) obesidad tipo IV (extrema) (figura 34).

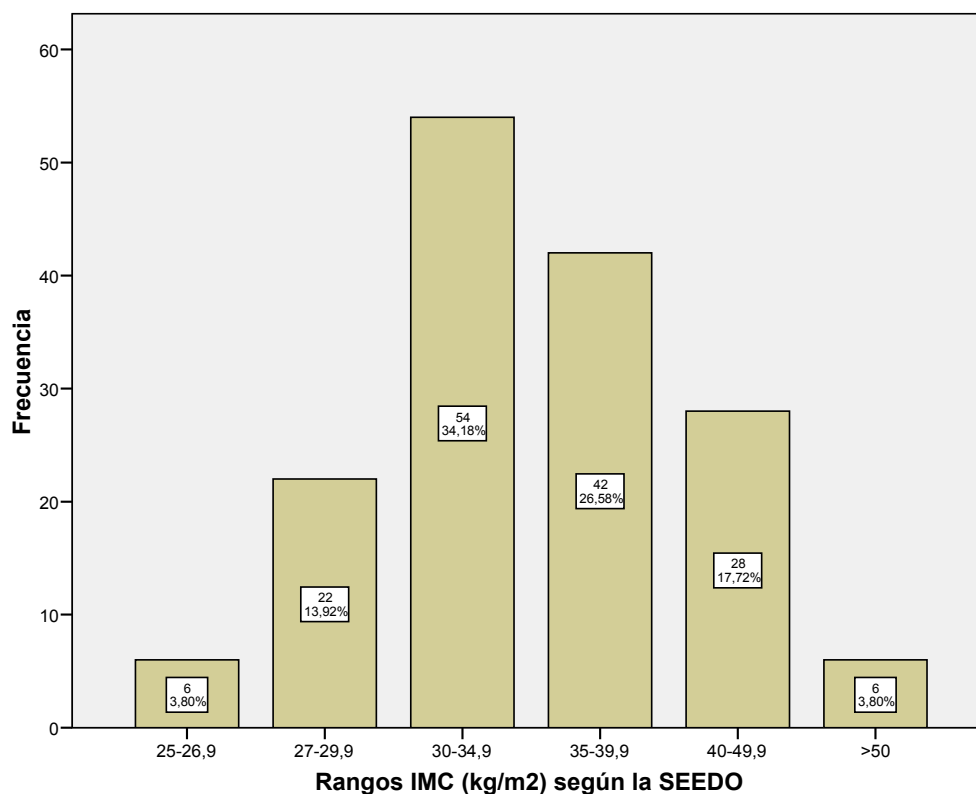


Figura 34 - Clasificación SEEDO según IMC.

Al estratificar por sexo, según la clasificación de la SEEDO, las mujeres (n=124) presentaban mayor sobrepeso grado I (4,8%) y sobrepeso grado II (16,9%) frente a los varones que tenían un 0% y 2,9%, respectivamente. Los varones (n=34), por otro lado, presentaban más obesidad tipo I (44,1%) y obesidad tipo II (35,3%) que las mujeres, que mostraban un 31,5% y 24,2%. Estas diferencias fueron significativas  $p=0,05$  (tabla 30).

Los pacientes menores de 45 años presentaban con más frecuencia obesidad tipo I y II, con un 38,5% frente a un 30% y con un 30,8% frente a un 22,5%, respectivamente. Los pacientes mayores de 45 años tenían de forma más frecuente obesidad tipo III con un 23,8% frente a un 11,5% y obesidad tipo IV con un 7,5% frente a un 0%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con  $p=0,018$  (tabla 31).



## 7.-RESULTADOS

<b>SEEDO</b>	<b>Hombre (n=34)</b>	<b>Mujer (n=124)</b>	<b>p</b>
<b>Sobrepeso grado I</b>	0 (0%)	6 (4,8%)	0,05
<b>Sobrepeso grado II</b>	1 (2,9%)	21 (16,9%)	
<b>Obesidad tipo I</b>	15 (44,1%)	39 (31,5%)	
<b>Obesidad tipo II</b>	12 (35,3%)	30 (24,2%)	

Tabla 30 - Clasificación SEEDO: Diferencias por sexo.

<b>SEEDO</b>	<b>Edad &lt; 45 años (n=78)</b>	<b>Edad ≥45 años (n=80)</b>	<b>p</b>
<b>Obesidad tipo I</b>	30 (38,5%)	24 (30%)	0,018
<b>Obesidad tipo II</b>	24 (30,8%)	18 (22,5%)	
<b>Obesidad tipo III</b>	9 (11,5%)	19 (23,8%)	
<b>Obesidad tipo IV</b>	0 (0%)	6 (7,5%)	

Tabla 31 - Clasificación SEEDO: Diferencias por edad.

### 7.2.1.5. Clasificación según la OMS

La OMS propone la siguiente clasificación de los individuos según el IMC (tabla 32):

Categoría	Valores límite del IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
<b>Peso insuficiente</b>	< 18,5
<b>Normopeso</b>	18,5-24,9
<b>Sobrepeso</b>	≥ 25,0
<b>Preobesidad</b>	25,0-29,9
<b>Obesidad</b>	≥ 30,0
<b>Obesidad clase I</b>	30,0-34,9
<b>Obesidad clase II</b>	35,0-39,9
<b>Obesidad clase III</b>	≥ 40

Tabla 32 - Clasificación en función del índice de masa corporal (según la propuesta de la OMS 1995).

Al aplicar los criterios de los OMS, el 17,7% (28 casos) presentaban preobesidad, el 34,2% (54 casos) obesidad tipo I, el 26,6% (42 casos) obesidad tipo II y el 21,5% (34 casos) obesidad tipo III (figura 35).

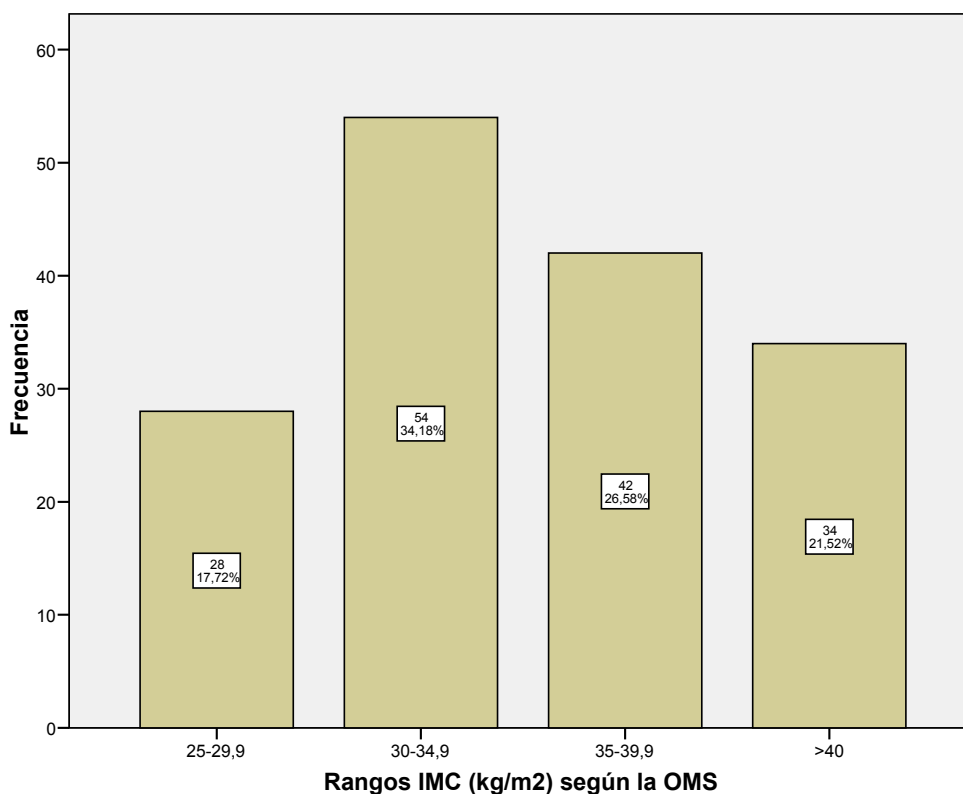


Figura 35 - Clasificación OMS según IMC.



## 7.-RESULTADOS

Al clasificarlo en función de la OMS se observó que el sobrepeso y la obesidad tipo III es más frecuente en mujeres con un 21,8 % frente al 2,9% de los varones y un 22,6% frente a un 17,6%.

Los varones presentaron de forma significativa mayores porcentajes de obesidad tipo I y II con valores de 44,1% y 35,3% frente al 31,5% y un 24,2%, respectivamente con una  $p=0,043$  (tabla 33).

La obesidad tipo I y II era más frecuentes en pacientes menores de 45 años, con un 38,5 y 30,8% frente a un 30% y 22,5% de los pacientes mayores de 45 años, mientras que en estos últimos pacientes se observa mayor obesidad tipo III con un 31,3% frente a un 11,5%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con  $p=0,027$  (tabla 34).

OMS	Hombre (n=34)	Mujer (n=124)	p
Sobrepeso	1 (2,9%)	27 (21,8%)	0,043
Obesidad tipo I	15 (44,1%)	39 (31,5%)	
Obesidad tipo II	12 (35,3%)	30 (24,2%)	
Obesidad tipo III	6 (17,6%)	28 (22,6%)	

Tabla 33 - Clasificación OMS: Diferencias por sexo.

OMS	Edad < 45 años (n=78)	Edad ≥45 años (n=80)	p
Obesidad tipo I	30 (38,5%)	24 (30%)	0,027
Obesidad tipo II	24 (30,8%)	18 (22,5%)	
Obesidad tipo III	9 (11,5%)	25 (31,3%)	

Tabla 34 - Clasificación OMS: Diferencias por edad.

## **7.2.2. Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo**

### **7.2.2.1. Pliegue tricipital**

Se obtuvo esta medición en 155 sujetos. El pliegue del tríceps presentó una media de  $32,5 \pm 7,8$  mm, con una distribución normal (figura 36).

Se recogieron los datos de esta variable en 33 varones y 122 mujeres. Al analizar en función del sexo, no mostró diferencias en ambos grupos.

El pliegue tricipital en varones fue de  $31,2 \pm 8,6$  mm, mientras que en las mujeres fue de  $32,8 \pm 7,6$  mm (tabla 35).

Al estratificar por edad, tampoco se encontraron diferencias en ambos grupos. Los individuos menores de 45 años presentaron para el pliegue tricipital (n=78) una media de  $32,9 \pm 7,2$  mm y la media del grupo de mayor edad fue de  $32,1 \pm 8,4$  mm (n=77) (tabla 36).

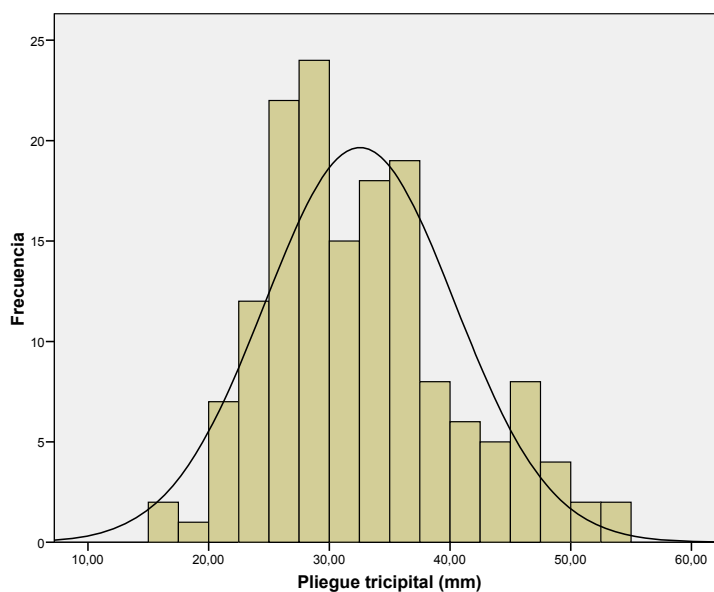


Figura 36 - Pliegue tricipital: Histograma de frecuencias.



### 7.2.2.2. Circunferencia braquial

El valor medio de la circunferencia braquial obtenido de 155 individuos fue de  $35,2 \pm 5,07$  cm, presentando una distribución normal (figura 37). Se recogieron datos de este parámetro en 33 varones y 122 mujeres.

Al estratificar por sexo, no se obtuvo ninguna diferencia, siendo la circunferencia del brazo en varones fue de  $36,3 \pm 4,3$  cm frente a  $34,9 \pm 5,2$  cm en mujeres (tabla 35).

Los individuos menores de 45 años, presentaron una circunferencia del brazo (n=76) con un valor de  $35,2 \pm 4,1$  cm frente a la media del grupo de mayor edad de  $35,1 \pm 5,8$  cm (n=79), sin hallarse diferencias significativas (tabla 36).

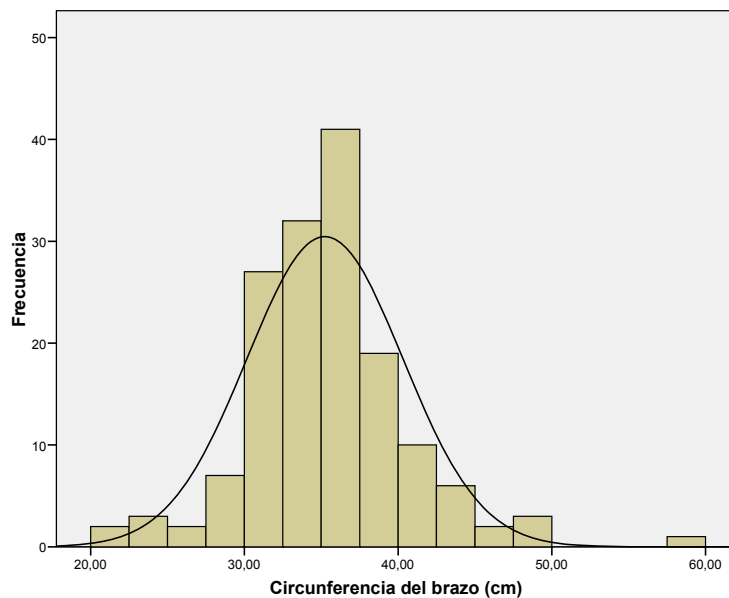


Figura 37 - Circunferencia del brazo: Histograma de frecuencias.



### 7.2.2.3. Circunferencia muscular del brazo

Finalmente, de los 151 individuos a los que se midió la circunferencia muscular del brazo, se observó que seguía una distribución no normal con una mediana de 25,02, un rango (23,1-27,6) y una media de  $26,06 \pm 4,17$  cm (figura 38). Este valor se determinó en 31 varones y 120 mujeres.

La circunferencia muscular del brazo en varones fue de  $26,9 \pm 3,7$  cm frente al  $25,7 \pm 4,2$  cm en mujeres, sin encontrarse diferencias significativas (tabla 35).

Al estratificar por edad, tampoco se encontraron diferencias en ambos grupos. Los individuos menores de 45 años presentaron una circunferencia muscular ( $n=75$ ), de  $25,06 \pm 4,03$  cm, mientras que en el grupo de mayor edad fue de  $26,3 \pm 4,3$  cm ( $n=76$ ) (tabla 36).

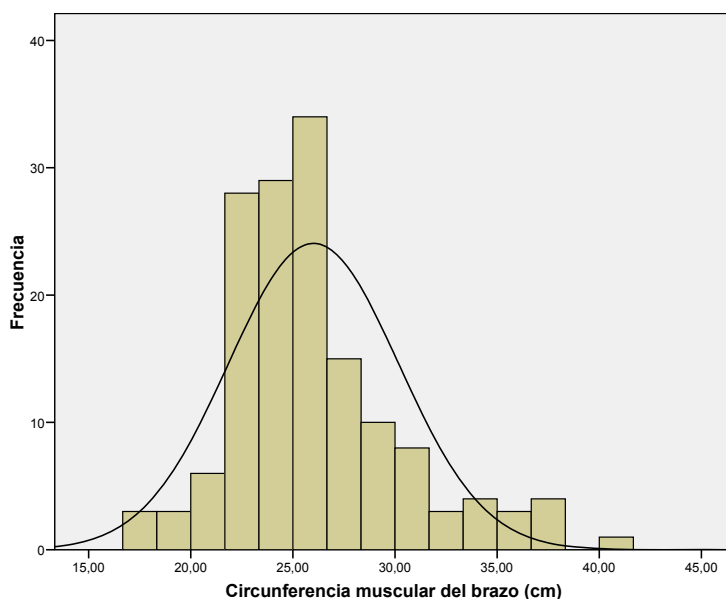


Figura 38 - Circunferencia muscular del brazo: Histograma de frecuencias.



## 7.-RESULTADOS

	Hombre	Mujer	p
<b>Pliegue tricipital (mm)</b>	31,2 ± 8,6	32,8 ± 7,6	NS <sup>a</sup>
<b>Circunferencia del brazo (cm)</b>	36,3 ± 4,3	34,9 ± 5,2	NS
<b>Circunferencia muscular del brazo (cm)</b>	26,9 ± 3,7	25,7 ± 4,2	NS

Tabla 35 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo. Diferencias por sexo. <sup>a</sup> NS: no significativo.

	Edad < 45 años	Edad ≥ 45 años	p
<b>Pliegue tricipital (mm)</b>	32,9 ± 7,2	32,1 ± 8,4	NS <sup>a</sup>
<b>Circunferencia del brazo (cm)</b>	35,2 ± 4,1	35,1 ± 5,8	NS
<b>Circunferencia muscular del brazo (cm)</b>	25,6 ± 4,03	26,3 ± 4,3	NS

Tabla 36 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo. Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.

La distribución por percentiles de las tres variables según las tablas de referencia de Alastrué y Frisancho se recoge en las tablas (37-39).

Percentil PT	Alastrué	Frisancho
<95	85 (51,8%)	101 (62,3%)
≥95	79 (48,2%)	61 (37,7%)

Tabla 37 - Pliegue Tricipital. Distribución por percentiles.

Percentil Circunferencia del brazo	Alastrué	Frisancho
<95	32 (19,5%)	113 (68,9%)
≥95	132 (80,5%)	51 (31,1%)

Tabla 38 - Circunferencia del brazo: Distribución por percentiles.

Percentil CMB	Alastrué	Frisancho
<95	43 (26,7%)	129 (80,1%)
≥95	118 (73,3%)	32 (19,9%)

Tabla 39 - Circunferencia muscular del brazo: Distribución por percentiles.

Los resultados del estudio por sexo referido a la distribución por percentiles según Alastrué y Frisancho aparece recogido en las tablas 40 (pliegue tricipital), 41 (circunferencia del brazo) y 42 (circunferencia muscular del brazo).

Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del pliegue tricipital, con mayor porcentaje de hombres por encima del percentil 95 y de mujeres por debajo del percentil 95, tanto para la referencia de Alastrué ( $p=0,001$ ) como para la de Frisancho ( $p=0,001$ ). En la circunferencia muscular del brazo había un mayor porcentaje de hombres por debajo del percentil 95 y un mayor porcentaje de mujeres por encima del percentil 95, únicamente para la referencia de Alastrué ( $p=0,001$ ).

Percentil	Alastrué			Frisancho		
	Hombre	Mujer	p	Hombre	Mujer	p
<95	3 (8,6%)	82 (63,6%)	0,001	9 (27,3%)	92 (71,3%)	0,001
≥95	32 (91,4%)	47 (36,4%)		24 (72,7%)	37 (28,7%)	

Tabla 40 - Pliegue tricipital según Alastrué y Frisancho. Diferencias por sexo.

Percentil	Alastrué			Frisancho		
	Hombre	Mujer	p	Hombre	Mujer	p
<95	7 (20%)	25 (19,4%)	NS <sup>a</sup>	21 (60%)	92 (71,3%)	NS
≥95	28 (80%)	104 (80,6%)		14 (40%)	37 (28,7%)	

Tabla 41 - Circunferencia del brazo según Alastrué y Frisancho. Diferencias por sexo. <sup>a</sup> NS: no significativo.



## 7.-RESULTADOS

Percentil	Alastrué			Frisancho		
	Hombre	Mujer	p	Hombre	Mujer	p
<95	20 (58,8%)	23 (18,1%)	0,001	29 (85,3%)	100 (78,7%)	NS <sup>a</sup>
≥95	14 (41,2%)	104 (81,9%)		5 (14,7%)	27 (21,3%)	

Tabla 42 - Circunferencia muscular del brazo según Alastrué y Frisancho. Diferencias por sexo. <sup>a</sup> NS: no significativo.

En función de la edad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo. Los menores de 45 años presentaron un mayor porcentaje por encima del percentil 95 y el grupo de mayor edad tenían un mayor porcentaje en los percentiles por debajo del percentil 95, según Alastrué, en el pliegue tricipital.

En la circunferencia muscular, según Alastrué, los sujetos de ambos rangos de edad están por encima del percentil 95 y en la circunferencia muscular del brazo se encuentra la misma distribución. A continuación, se muestran las tablas con estos resultados (43-45).

Percentil	Alastrué			Frisancho		
	< 45 años	≥ 45 años	p	< 45 años	≥ 45 años	p
<95	36 (43,4%)	49 (60,5%)	0,028	45 (55,6%)	56 (69,1%)	NS <sup>a</sup>
≥95	47 (56,6%)	32 (39,5%)		36 (44,4%)	25 (30,9%)	

Tabla 43 - Pliegue tricipital según Alastrué y Frisancho. Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.



Percentil CB	Alastrué			Frisancho		
	< 45 años	≥ 45 años	p	< 45 años	≥ 45 años	p
<95	7 (8,5%)	25 (30,5%)	0,001	51 (62,2%)	62 (75,6%)	NS <sup>a</sup>
≥95	75 (91,5%)	57 (69,5%)		31 (37,8%)	20 (24,4%)	

Tabla 44 - Circunferencia muscular según Alastrué y Frisancho. Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.

Percentil CMB	Alastrué			Frisancho		
	< 45 años	≥ 45 años	p	< 45 años	≥ 45 años	p
<95	14 (17,3%)	29 (36,3%)	0,007	63 (77,8%)	66 (82,5%)	NS <sup>a</sup>
≥95	67 (82,7%)	51 (63,8%)		18 (22,2%)	14 (17,5%)	

Tabla 45 - Circunferencia muscular del brazo según Alastrué y Frisancho. Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.



### 7.2.3. Perímetro de cintura, perímetro de cadera e índice cintura-cadera

#### 7.2.3.1. **Perímetro de cintura**

La circunferencia de la cintura presentó una media de  $108,2 \pm 14$  cm y una distribución normal (figura 39).

Los valores en varones ( $n=34$ ) eran significativamente más altos que en las mujeres ( $n=120$ ), con una media de  $116,9 \pm 10,9$  cm frente a  $105,8 \pm 13,8$  cm;  $p=0,001$  (tabla 46).

El grupo de edad mayor de 45 años presentaban también, de forma significativa, valores mayores que el grupo de menor edad,  $111,2 \pm 14,3$  cm frente a  $105,3 \pm 13,2$  cm con una  $p=0,009$  (tabla 47).

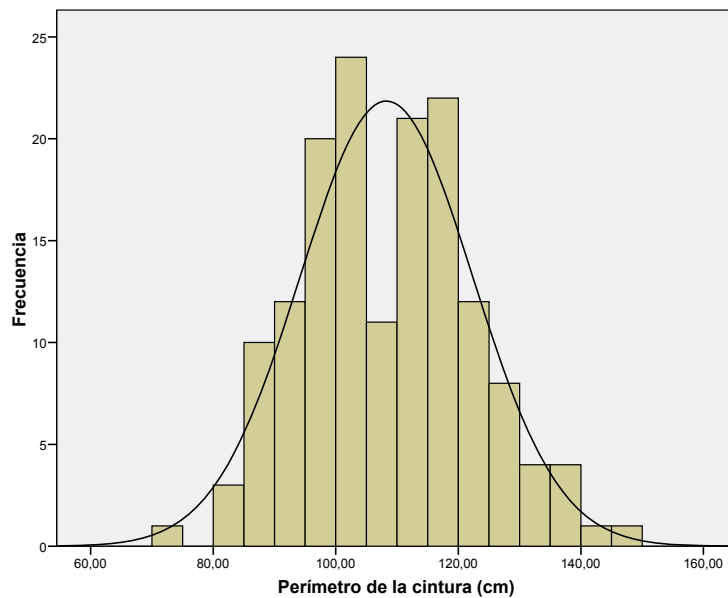


Figura 39 - Perímetro de cintura: Histograma de frecuencias.

### 7.2.3.2. Perímetro de cadera

El perímetro de la cadera presentó una media de  $118,5 \pm 11,1$  cm y una distribución normal, en los 152 sujetos en los que se midió este parámetro. No hubo diferencias al agrupar por sexo ni por edad (figura 40).

Los varones ( $n=33$ ) presentaron una media de  $118,4 \pm 9,2$  cm y las mujeres ( $n=119$ ) un valor de  $118,6 \pm 11,6$  cm (tabla 46).

Los sujetos con edad menor de 45 años presentaron una media de  $118,7 \pm 9,6$  cm y el grupo de mayor edad  $118,4 \pm 12,5$  cm (tabla 47).

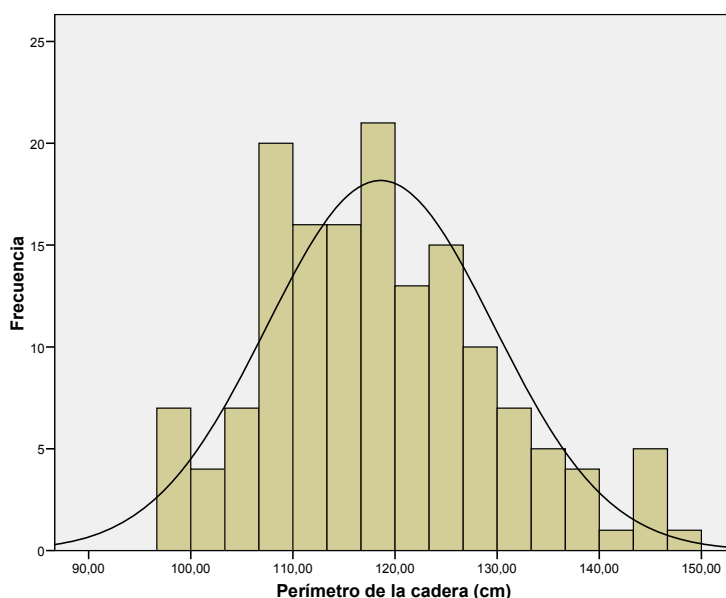


Figura 40 - Perímetro de cadera: Histograma de frecuencias.



### 7.2.3.3. Índice cintura-cadera

Finalmente, el Índice cintura-cadera (ICC) mostró una media de  $0,90 \pm 0,07$  y una distribución normal (figura 41).

El ICC fue mayor en los varones ( $n=33$ ) con cifras de  $0,98 \pm 0,05$  frente a  $0,88 \pm 0,06$  en mujeres ( $n=119$ );  $p=0,001$  (tabla 46).

También, hubo diferencias por edad, donde el grupo de mayor edad presentaba mayor ICC que el grupo de sujetos más jóvenes con valores de  $0,93 \pm 0,06$  frente a  $0,88 \pm 0,07$ ;  $p=0,001$  (tabla 47).

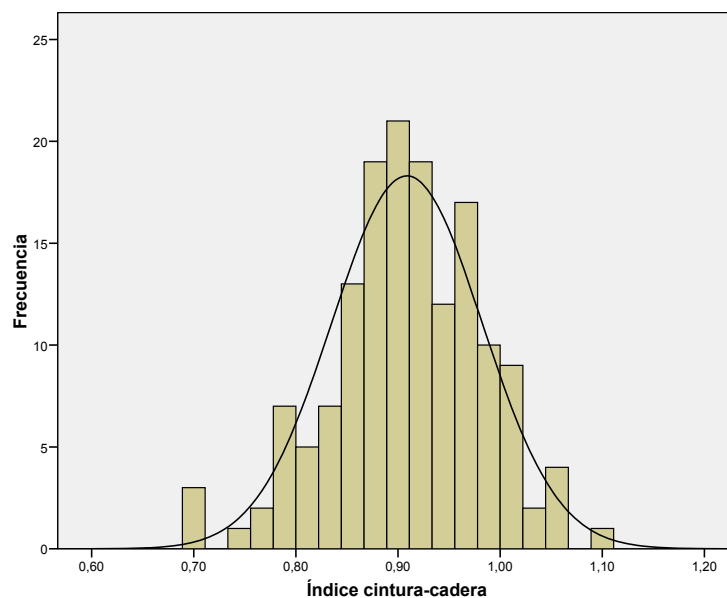


Figura 41 - Índice cintura-cadera: Histograma de frecuencias.



	Hombre	Mujer	p
<b>Cintura (cm)</b>	116,8 ± 10,9	105,8 ± 13,8	0,001
<b>Cadera (cm)</b>	118,4 ± 9,2	118,6 ± 9,6	NS <sup>a</sup>
<b>ICC</b>	0,98 ± 0,05	0,88 ± 0,06	0,001

Tabla 46 - Perímetro de cintura, cadera e Índice cintura-cadera. Diferencias por sexo. <sup>a</sup> NS: no significativo.

	Edad < 45 años	Edad ≥ 45 años	p
<b>Cintura (cm)</b>	105,3 ± 13,2	111,21 ± 14,3	0,009
<b>Cadera (cm)</b>	118,7 ± 9,6	118,4 ± 12,5	NS <sup>a</sup>
<b>ICC</b>	0,88 ± 0,07	0,93 ± 0,06	0,001

Tabla 47 - Perímetro de cintura, cadera e Índice cintura-cadera. Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.



## 7.3. ANÁLISIS POR IMPEDANCIOMETRÍA

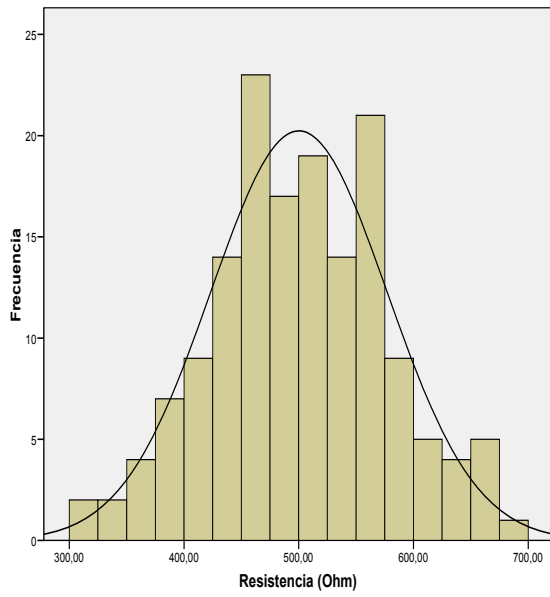
### 7.3.1. Resultados globales

Los resultados correspondientes a los parámetros de impedanciometría se recogen en la tabla 48. Los histogramas de frecuencias de sus distribuciones aparecen, consecutivamente, a continuación, en la figuras (42-52).

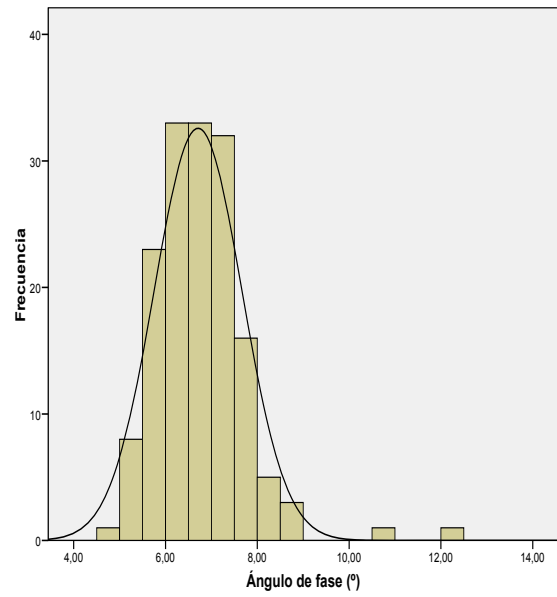
El agua total, agua extracelular, agua intracelular, masa libre de grasa, masa muscular y calorimetría indirecta siguieron una distribución no normal.

Variable	Media $\pm$ DE o Mediana (rango)
Resistencia (ohm)	500,1 $\pm$ 76,8
Reactancia (ohm)	58,6 $\pm$ 8,4
Angulo de fase (°)	6,7 $\pm$ 0,9
Agua corporal total (L)*	37,5 (33-45,7)
Agua extracelular (L)*	17,1 (15,4-20,1)
Agua intracelular (L)*	20,2 (17,9-25,4)
Masa libre de grasa (Kg)*	46,7 (41,5-56,9)
Masa grasa (Kg)	40,9 $\pm$ 13,6
Masa muscular (Kg)*	28,7 (25,6-39,1)
Gasto metabólico basal (Kcal/día)	1461,4 $\pm$ 205
Calorimetría indirecta basal (Kcal)*	2145 (1812,5-2595)

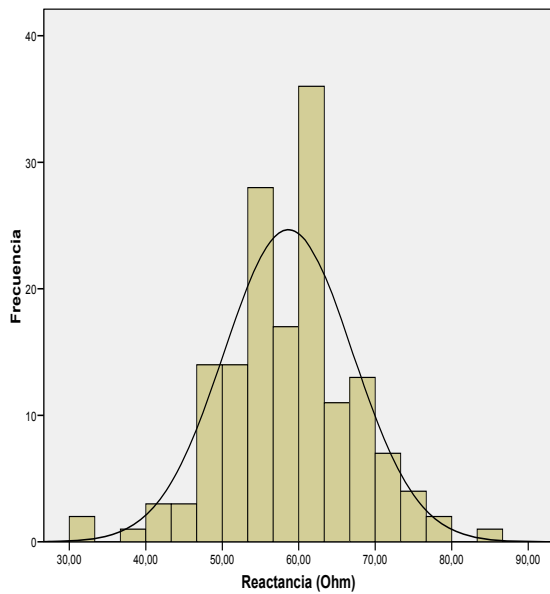
Tabla 48 - Impedanciometría: Resultados globales. (\*) Distribución no normal.



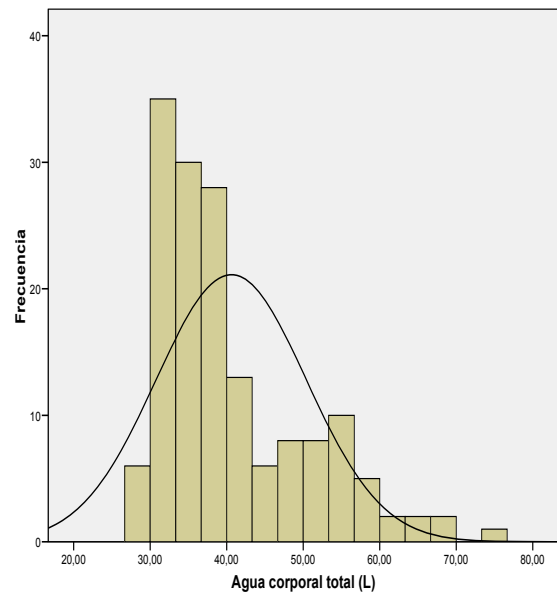
**Figura 42 - Resistencia: Histograma de frecuencias.**



**Figura 44 - Ángulo de fase: Histograma de frecuencias.**



**Figura 43 - Reactancia: Histograma de frecuencias.**



**Figura 45 - Agua corporal total: Histograma de frecuencias.**



## 7.-RESULTADOS

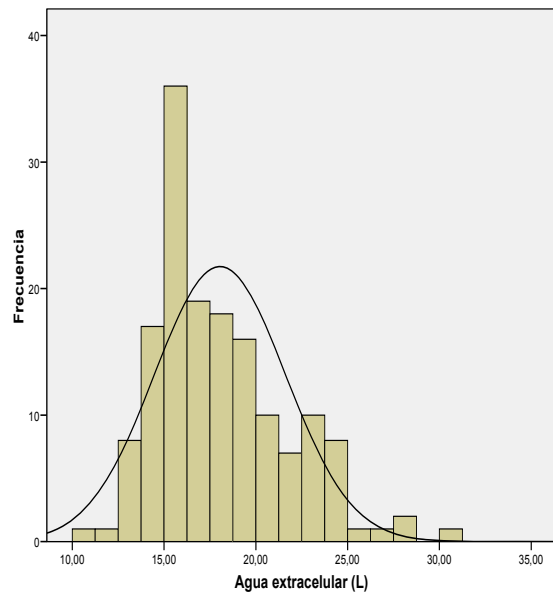


Figura 46 - Agua extracelular: Histograma de frecuencias.

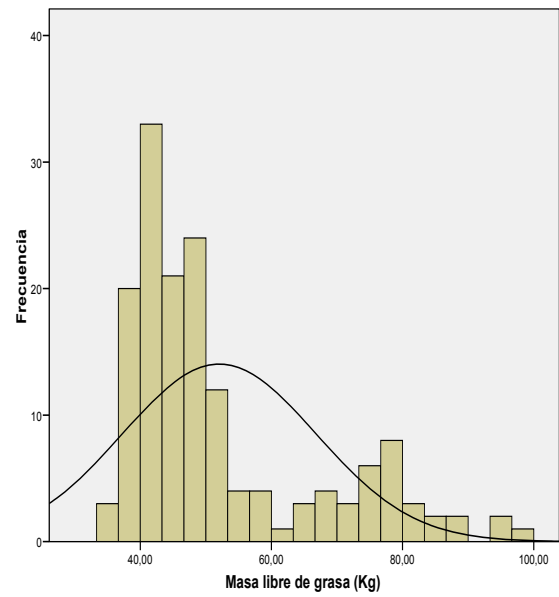


Figura 48 - Masa libre de grasa: Histograma de frecuencias.

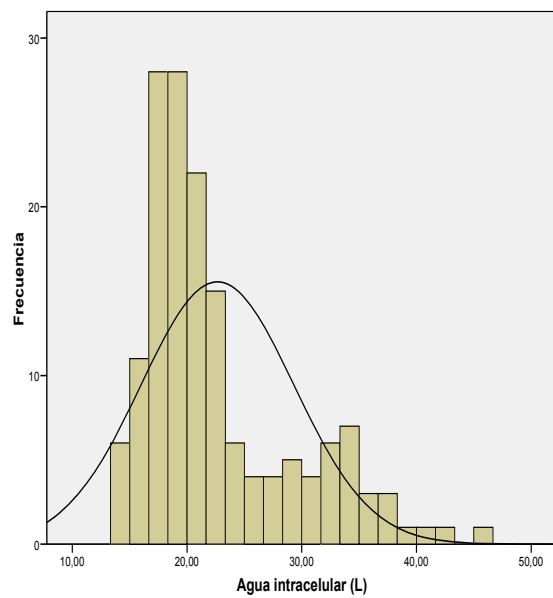


Figura 47 - Agua intracelular: Histograma de frecuencias.

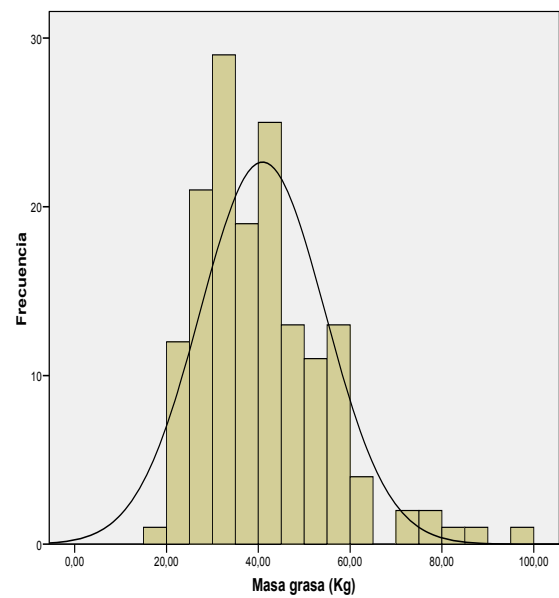
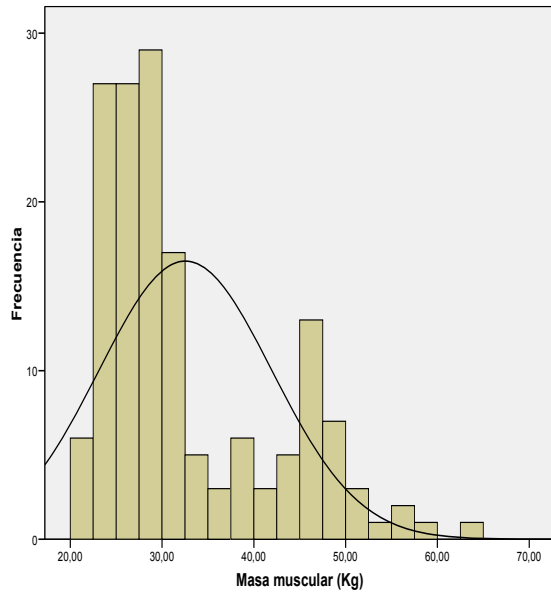
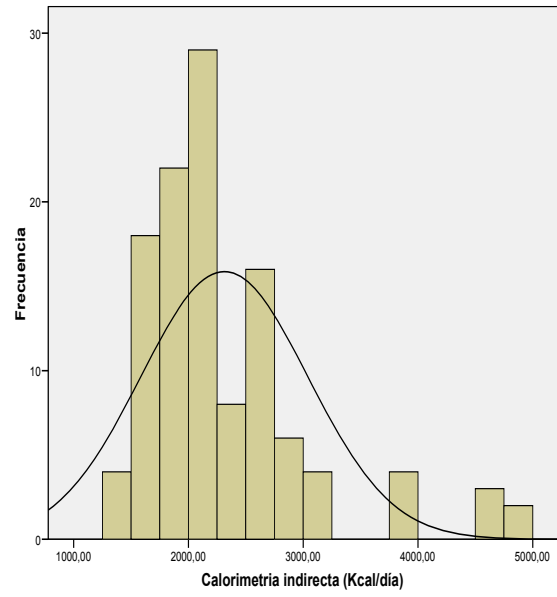


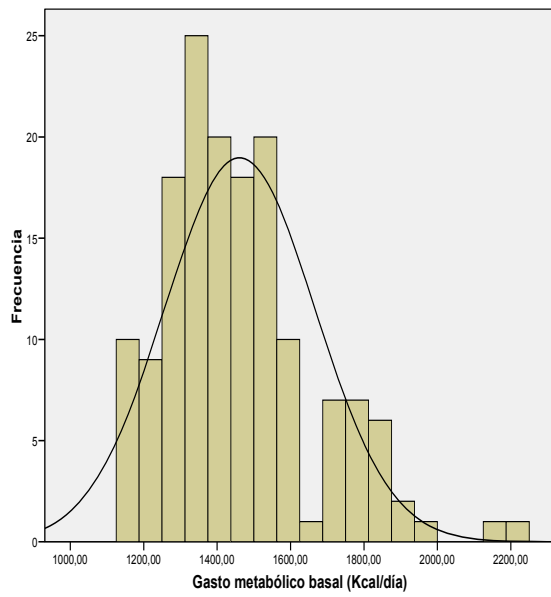
Figura 49 - Masa grasa: Histograma de frecuencias.



**Figura 50 - Masa muscular: Histograma de frecuencias.**



**Figura 52 - Calorimetría indirecta: Histograma de frecuencias.**



**Figura 51 - Gasto metabólico basal: Histograma de frecuencias.**



## 7.-RESULTADOS

Los parámetros de la impedanciometría estratificados por sexo, se recogen en la tabla 49. Aparte de la reactancia, que no mostró diferencias por sexo, se detectaron valores significativamente más altos de resistencia y masa grasa en la mujer y del resto de los parámetros en el varón.

Por edad, únicamente la reactancia, ángulo de fase, gasto metabólico basal y calorimetría indirecta eran significativamente mayores en el grupo de menores de 45 años (tabla 50).

<b>Variable</b>	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>	<b>p</b>
<b>Resistencia (ohm)</b>	438,05 ± 43,4	517,4 ± 75,3	0,001
<b>Reactancia (ohm)</b>	58,5 ± 9,1	58,6 ± 8,2	NS <sup>a</sup>
<b>Ángulo de fase (°)</b>	7,5 ± 1,1	6,4 ± 0,7	0,001
<b>Agua corporal total (L)</b>	54,7 ± 7,5	36,6 ± 6,03	0,001
<b>Agua extracelular (L)</b>	21,9 ± 3,04	16,9 ± 2,8	0,001
<b>Agua intracelular (L)</b>	32,8 ± 4,8	19,8 ± 3,6	0,001
<b>Masa libre de grasa (Kg)</b>	75 ± 10,6	45,6 ± 7,7	0,001
<b>Masa grasa (Kg)</b>	31,7 ± 8,5	43,4 ± 13,7	0,001
<b>Masa muscular (Kg)</b>	46,4 ± 5,8	28,6 ± 5,9	0,001
<b>Gasto metabólico basal (Kcal)</b>	1718,5 ± 192,4	1389,8 ± 141,4	0,001
<b>Calorimetría indirecta basal (Kcal)</b>	2668,5 ± 744,9	2205,1 ± 692,6	0,003

Tabla 49 - Impedanciometría: Diferencias por sexo. <sup>a</sup> NS: no significativo.



Variable	Edad < 45	Edad ≥ 45	p
Resistencia (ohm)	510,4 ± 69,8	489,8 ± 82,5	NS <sup>a</sup>
Reactancia (ohm)	61,7 ± 7,4	55,5 ± 8,1	0,001
Angulo de fase (°)	6,9 ± 0,9	6,4 ± 0,8	0,006
Agua corporal total (L)	41,6 ± 10,3	39,5 ± 9,2	NS
Agua extracelular (L)	18,2 ± 3,4	17,8 ± 3,7	NS
Agua intracelular (L)	23,5 ± 7,1	21,7 ± 6	NS
Masa libre de grasa (Kg)	53,9 ± 15,8	50,1 ± 13,4	NS
Masa grasa (Kg)	39,6 ± 11,1	42,1 ± 15,6	NS
Masa muscular (Kg)	32,8 ± 9,9	32,1 ± 8,9	NS
Gasto metabólico basal (Kcal)	1509,7 ± 210,1	1413,1 ± 188,9	0,003
Calorimetría indirecta basal (Kcal)	2454,5 ± 852,1	2156,0 ± 526,2	0,02

Tabla 50 - Impedanciometría: Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.



## 7.4. RESULTADOS DE LA ENCUESTA NUTRICIONAL DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

### 7.4.1. Ingesta de macronutrientes

Respondieron a la encuesta nutricional 131 individuos (82,9%). Los datos sobre macronutrientes se recogen en la tabla 51.

	<b>Media <math>\pm</math> DE o Mediana (rango)</b>	<b>IDR Hombre-Mujer</b>
<b>Energía (Kcal)*</b>	1777,5 (1146-2106)	3067 <sup>a</sup> -2403 <sup>a</sup>
<b>Proteínas (g)</b>	92,8 $\pm$ 27,2	56 – 46
<b>Grasa (g)*</b>	70,1 (52,8-100,3)	
<b>Hidratos de carbono (g)</b>	183,1 $\pm$ 74,0	130- 130
<b>Fibra (g)</b>	15 $\pm$ 6,2	38 -25

(\*): Distribución no normal. <sup>(a)</sup>: Recomendación para los 19 años. Restar 10 kcal (hombres) o 7 kcal (mujeres) por cada año por encima de esa edad. La corrección ha sido despreciada para los cálculos de cumplimiento de las IDR, considerando que la distribución por edad de la muestra impone mínimas variaciones a este dato.

**Tabla 51 - Encuesta nutricional: macronutrientes e ingesta diaria recomendada (IDR).**



### 7.4.1.1. Energía

En cuanto a la ingesta diaria de energía, se encontró una mediana de 1777,5 y un valor medio de  $1851,07 \pm 675,27$  Kcal, con una distribución no normal (figura 53).

La ingesta media en varones ( $n=27$ ) fue de  $2296,2 \pm 986,4$  Kcal y en las mujeres ( $n=104$ ) de  $1735,5 \pm 514,2$  Kcal, siendo esta diferencia significativa,  $p=0,008$  (tabla 52).

Por edad, el grupo de menor edad ( $n=67$ ) presentaba valores medios de  $2038,6 \pm 828,07$  Kcal y el grupo de mayor edad ( $n=64$ )  $1654,7 \pm 382,05$  Kcal;  $p=0,001$  (tabla 53).

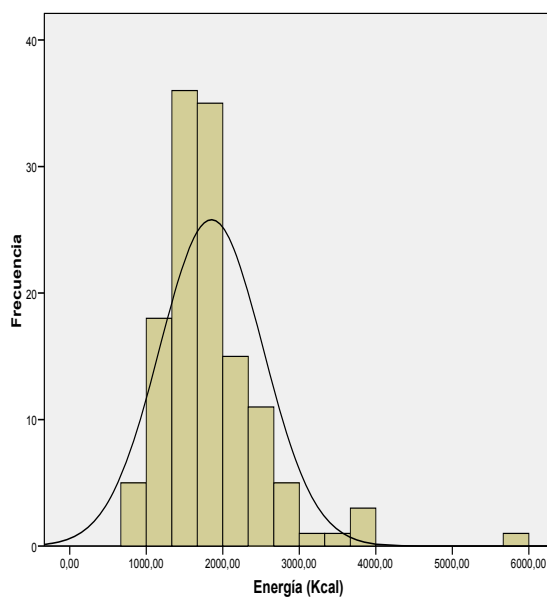


Figura 53 - Macronutrientes. Energía: Histograma de frecuencias.

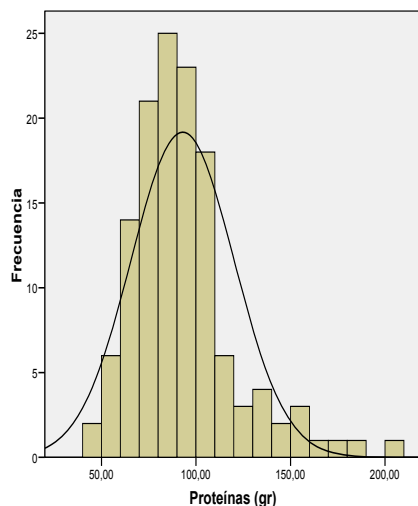
### 7.4.1.2. Proteínas

Se obtuvo un valor medio de ingesta diaria de  $92,8 \pm 27,2$  g, con una distribución normal (figura 54), lo que supuso una media del 20,8 % (figura 55) de la energía ingerida por los sujetos (tabla 54).

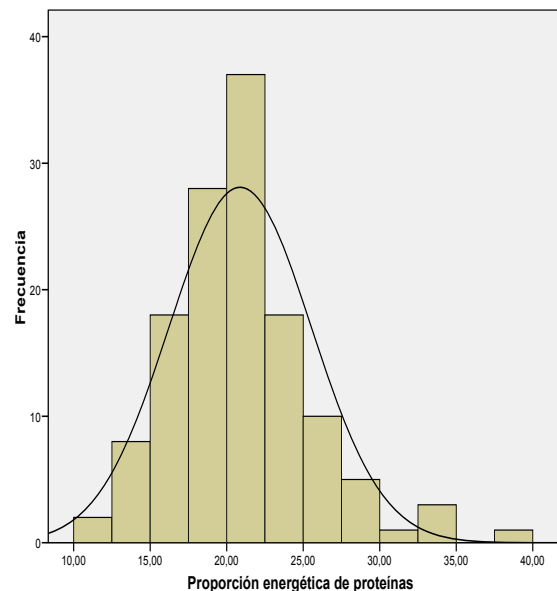
El porcentaje del RAM o rango aceptable de distribución de micronutrientes era del 20-35%. El incumplimiento del IDR se produjo en un caso (0,76%), en el que el paciente estaba por encima del RAM (tabla 54).

Los varones ( $n=27$ ) presentaron significativamente niveles superiores de IDR de proteínas con valores de  $111,6 \pm 35,04$  g frente a las mujeres ( $n=104$ ) con  $88 \pm 22,6$  g;  $p=0,002$  (tabla 52). En los varones, esta ingesta constituía un 20,3% de la energía total y en las mujeres un 21%, sin que hallase diferencias entre ambos (tabla 55).

No hubo diferencias por edad, donde el grupo de menores de 45 años ( $n=67$ ) presentaron valores de  $96,3 \pm 30,6$  g y los mayores de 45 años ( $n=64$ )  $89,2 \pm 22,8$  g (tabla 53). El porcentaje de ingesta en el grupo de menor edad era 19,7% y en el otro grupo 22,03%, siendo esta diferencia significativa,  $p=0,005$  (tabla 56).



**Figura 54 - Macronutrientes. Proteínas:**  
Histograma de frecuencias.



**Figura 55 - Proporción energética de proteínas:**  
Histograma de frecuencias.

### 7.4.1.3. Hidratos de carbono

La media de ingesta diaria de hidratos de carbono (HC) fue de  $183,11 \pm 74$  g presentando una distribución normal (figura 56) y constituyendo un 39,87 % de la energía total con un rango (35,5-45,5) (tabla 54) (figura 57).

El RAM aceptado es entre 45-65%, por lo que 95 pacientes (72,5%) estaban por debajo del rango mínimo aceptado (tabla 54).

No se encontraron diferencias al clasificar esta variable por edad y sexo. Los varones que no cumplían las IDR fue el 85,2% (23 casos) y las mujeres el 69,2% (72 casos) (tabla 55).

En el grupo de menores de 45 años que no cumplían el IRD era el 79,1% (53 casos) y en el grupo de mayor edad el 65,6% (42 casos) (tabla 56).

No se encontraron diferencias por sexo en la ingesta de hidratos de carbono. Los varones ( $n=27$ ) consumían valores medios  $215,4 \pm 106,6$  g y las mujeres  $174,7 \pm 60,7$  g (tabla 52). El porcentaje medio del total energética que suponía los hidratos en varones fue de un 37,6% y el de las mujeres un 40,4%, sin que existiese diferencias entre ambos (tabla 55).

Sí se encontraron diferencias por edad. El grupo de menores de 45 años ( $n=67$ ) la ingesta diaria era de  $195,2 \pm 90,7$  g y la de los mayores de 45 años ( $n=64$ )  $170,3 \pm 48,4$  g;  $p=0,051$  (tabla 53).

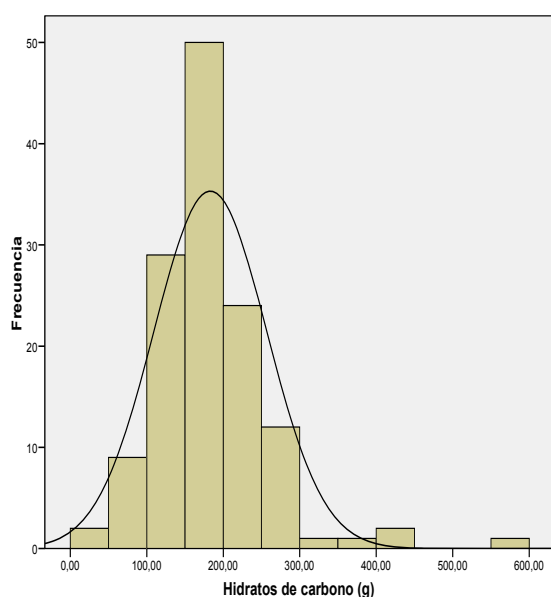


Figura 56 - Macronutrientes. Hidratos de carbono: Histograma de frecuencias.

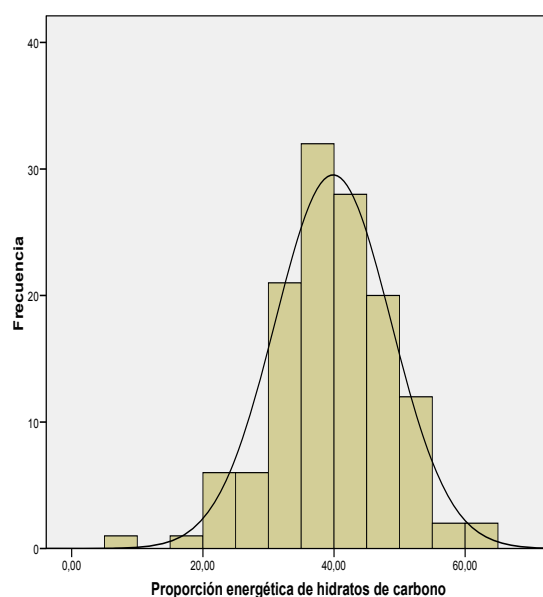


Figura 57 - Proporción energética de hidratos de carbono: Histograma de frecuencias.



### 7.4.1.4. Lípidos

La media de la ingesta diaria de lípidos fue de  $78,6 \pm 23,7$  g, presentando una distribución no normal (figura 58), lo que significó una media del 37,8% de la energía ingerida (figura 59) con un rango (32,5- 44,5) (tabla 54).

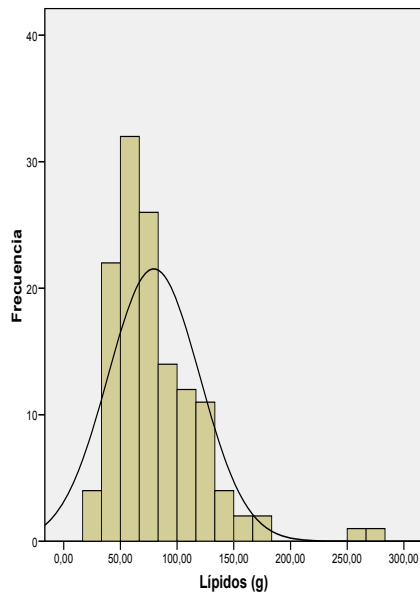
El incumplimiento del incumplimiento del RAM se observó en 79 sujetos (60,3%) (tabla 54).

Al estratificar por sexo, se vio que 79 sujetos (60,3%) incumplían la ingesta, de los cuales 18 (66,7%) eran varones y 61 (58,7%) eran mujeres, sin encontrarse diferencias (tabla 55).

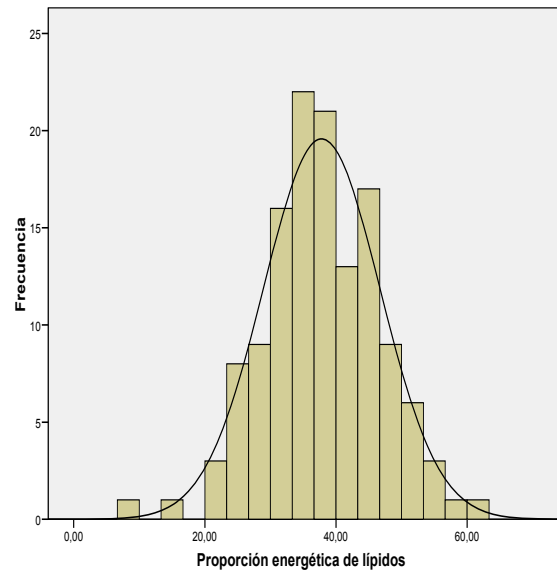
Por edad, de los 79 sujetos, los menores de 45 años eran 48 (71,6%) y los de mayor edad 31 (48,4%), siendo esta diferencia significativa  $p=0,007$ .

La ingesta media de grasas en varones ( $n=27$ ) fue de  $104,2 \pm 56,9$  g y el de las mujeres ( $n=104$ ) de  $73,06 \pm 32,3$  g, siendo esta diferencia significativa;  $p=0,01$  (tabla 52). El porcentaje que suponía este consumo era del 40% en varones y del 37,2% en mujeres, sin diferencias entre ambos (tabla 55).

Al estratificar por edad, se encontraron diferencias entre los dos grupos. El de menos de 45 años ingería  $91,9 \pm 48,2$  g frente a  $66,5 \pm 24,5$  g en los mayores de 45 años;  $p=0,001$  (tabla 53). La ingesta suponía en el grupo de menor edad un 38,4% y en el de mayor edad un 41,3%, siendo esta diferencia significativa,  $p=0,057$  (tabla 56).



**Figura 58 - Macronutrientes. Lípidos: Histograma de frecuencias.**



**Figura 59 - Proporción energética de lípidos: Histograma de frecuencias.**

**7.4.1.5. Fibra**

Finalmente, la ingesta diaria de fibra mostró un valor medio de  $15 \pm 6,29$  g siguiendo una distribución normal (figura 60).

La ingesta media de fibra en hombres ( $n=27$ ) fue de  $15,5 \pm 5,6$  g y el de mujeres de  $14,8 \pm 6,4$  g, sin hallarse diferencias (tabla 52).

Por edad, el grupo de menor de 45 años tenía una ingesta media de  $13,5 \pm 5,8$  g y el grupo de mayor de 45 años,  $16,5 \pm 6,3$  g,  $p=0,006$  (tabla 53).

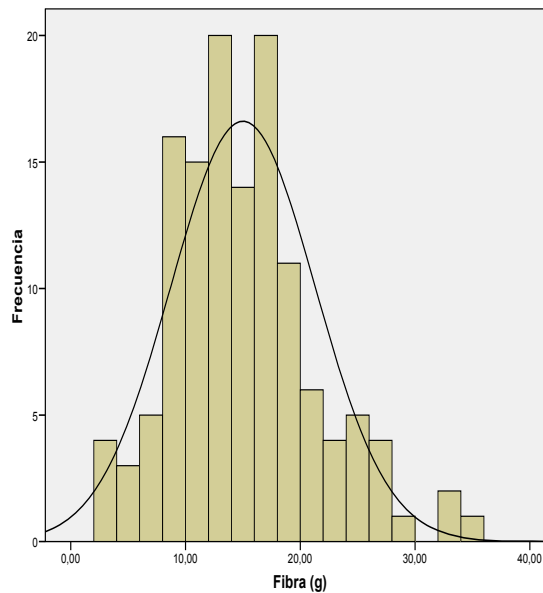


Figura 60 - Macronutrientes. Fibras: Histograma de frecuencias.

Al clasificar los macronutrientes por sexo, la ingesta bruta de proteínas, energía y lípidos fue significativamente mayor en hombres ( $n=27$ ) que en mujeres ( $n=104$ ) (tabla 52).

Macronutrientes	Hombre	Mujer	p
Energía (Kcal)	$2296,2 \pm 986,4$	$1735,5 \pm 514,2$	0,008
Proteínas (g)	$111,6 \pm 35,04$	$88,01 \pm 22,6$	0,002
Lípidos (g)	$104,2 \pm 56,9$	$73,06 \pm 32,3$	0,01
Hidratos de carbono (g)	$215,4 \pm 106,6$	$174,7 \pm 60,7$	NS <sup>a</sup>
Fibra (g)	$15,5 \pm 5,6$	$14,8 \pm 6,4$	NS

Tabla 52 - Ingesta de macronutrientes. Diferencias por sexo. <sup>a</sup> NS: no significativo.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas según los grupos de edad, en la ingesta de macronutrientes, a excepción de las proteínas. La ingesta era mayor en el grupo de menor edad, salvo en la ingesta de fibra. (tabla 53).

Macronutrientes	Edad < 45	Edad ≥ 45	p
Energía (Kcal)	2038,6 ± 828,08	1654,7 ± 382,05	0,001
Proteínas (g)	96,3 ± 30,6	89,2 ± 22,8	NS <sup>a</sup>
Lípidos (g)	91,9 ± 48,2	66,5 ± 24,5	0,001
Hidratos de carbono (g)	195,2 ± 90,7	170,3 ± 48,4	0,05
Fibra (g)	13,5 ± 5,8	16,5 ± 6,3	0,006

Tabla 53 - Ingesta de macronutrientes. Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.

Macronutrientes	Distribución de la energía (%)	RAM (%)	Incumplimiento RAM n (%)
Proteínas (g)	20,8%	10-35%	1 (0,76%)
Hidratos de carbono (g)	39,8%	45-65%	95 (72,5%)
Grasa (g)	37,8%	20-35%	79 (60,3%)

Tabla 54 - Encuesta nutricional: distribución de la energía de los macronutrientes e incumplimiento de RAM.

Macronutrientes	Distribución de la energía (%)		p	Incumplimiento RAM n (%)		p
	Hombres	Mujeres		Hombres	Mujeres	
Proteínas (g)	20,3%	21,01%	NS <sup>a</sup>			
HC (g)	37,6%	40,4%	NS	23 (85,2%)	72 (69,2%)	NS
Grasa (g)	40,04%	37,03%	NS	18 (66,7%)	61 (58,7%)	NS

Tabla 55 - Encuesta nutricional: macronutrientes y RAM. Distribución de energía. Diferencias por sexo y edad e incumplimiento del RAM. HC: hidratos de carbono. <sup>a</sup> NS: no significativo.



## 7.-RESULTADOS

	Distribución de la energía (%)		p	Incumplimiento RAM n (%)		p
	Edad < 45 años	Edad ≥ 45 años		Edad < 45 años	Edad ≥ 45 años	
<b>Proteínas (g)</b>	19,7%	22,03%	0,005			
<b>HC (g)</b>	38,4%	41,3%	0,05	53 (79,1%)	42 (65,6%)	NS <sup>a</sup>
<b>Grasa (g)</b>	39,7%	35,7%	0,009	48 (71,6%)	31 (48,4%)	0,007

Tabla 56 - Encuesta nutricional: macronutrientes y RAM. Distribución de energía según edad e incumplimiento del RAM. HC: hidratos de carbono. <sup>a</sup>NS: no significativo.

### 7.4.2. Ingesta de micronutrientes

#### 7.4.2.1. **Calcio**

Respondieron a esta pregunta 131 individuos. Es una variable normal. La ingesta media de calcio fue de  $969,05 \pm 397,6$  mg (figura 61).

El consumo medio en varones fue de  $1055,4 \pm 556,1$  mg y el de las mujeres  $946,6 \pm 344,9$  mg, siendo esta diferencia significativa;  $p=0,007$ .

Los menores de 45 años tenían cifras de  $963,4 \pm 426,4$  mg y los mayores de 45 años  $974,8 \pm 368,3$  mg. No hubo diferencias por edad.

El IRD para calcio para hombres y mujeres es entre 9-18 años: 1300 mg, 19-50 años: 1000 mg, 51-70 años: 1000 mg y > 70 años: 1200 mg.

No cumplen los IDR de calcio el 65,6% (86 casos) mientras que el 34,4% (45 casos) sí lo cumple. Los varones no cumplen el IRD el 51,9% (14 casos) y las mujeres un 69,2% (72 casos) y lo cumplen el 48,1% (13 casos) y el 38,1% (32 casos), respectivamente (tabla 57).



Por edad, los menores de 45 años no cumplen el IRD para el calcio el 64,2% (43 casos) y en los mayores de 45 años, el 67,2% (43 casos), mientras que los cumplen el 35,8% (24 casos) y el 32,8% (21 casos), respectivamente. No se encontraron diferencias significativas por sexo o edad (tabla 57).

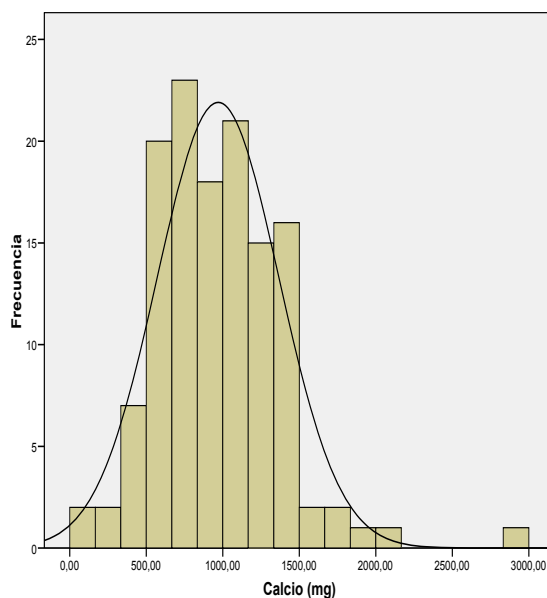


Figura 61 - Micronutrientes. Ingesta de calcio: Histograma de frecuencias.

#### 7.4.2.2. Vitamina D

La ingesta media de los 131 individuos que constataron a esta cuestión fue de  $4,3 \pm 6,3 \mu\text{g}$  (figura 62). Es una variable no normal.

El consumo medio en varones fue de  $3,6 \pm 4,08 \mu\text{g}$  y el de mujeres  $4,5 \pm 6,8 \mu\text{g}$ .

En menores de 45 años fue de  $5,2 \pm 5,5 \mu\text{g}$  y en mayores de 45 años fue de  $3,4 \pm 7,09 \mu\text{g}$ . No hubo diferencias por sexo ni por edad.

El IRD de vitamina D para hombres es entre 9-50 años:  $5 \mu\text{g}$ , 51-70 años:  $10 \mu\text{g}$  y  $> 70$  años:  $15 \mu\text{g}$ . Para mujeres el IDR era igual que para los hombres.

No cumplen el IDR de calcio 102 individuos (77,9%), mientras que 29 (22,1%) sí lo cumplen.

Los varones no cumplen el IDR en el 77,8% (21 casos) y en el 77,9% (81 casos) de las mujeres y cumplen en varones el 22,2% (6 casos) y el 22,1% (23 casos) de las mujeres, sin encontrarse diferencias (tabla 58).



## 7.-RESULTADOS

Por edad, los menores de 45 años no cumplen el IRD para el calcio en el 65,7% (44 casos) y en los mayores de 45 años, en el 90,6% (58 casos), mientras que los cumplen el 34,3% (23 casos) y el 9,4% (6 casos), respectivamente, siendo esta diferencia significativa  $p=0,001$  (tabla 58).

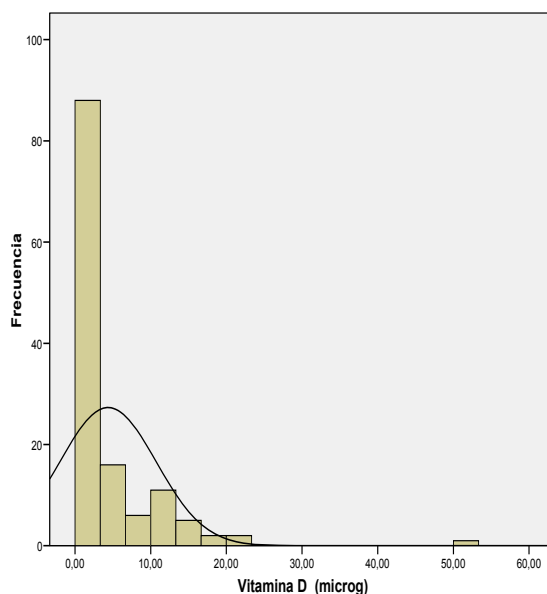


Figura 62 - Micronutrientes. Ingesta de vitamina D: Histograma de frecuencias.

IDR Calcio	Sexo		Incumplimiento IDR n (%)	p	Edad		Incumplimiento IDR n (%)	p
	Hombre	Mujer			Edad <45	Edad ≥ 45		
<b>No cumple IDR</b>	14 (51,9%)	72 (69,2%)	86 (65,6%)	<sup>a</sup> NS	43 (64,2%)	43 (67,2%)	86 (65,6%)	NS
<b>Cumple IDR</b>	13 (48,1%)	32 (30,8%)	45 (34,4%)	NS	24 (35,8%)	21 (32,8%)	45 (34,4%)	

Tabla 57 - Encuesta nutricional: Calcio e IDR. <sup>a</sup> NS: no significativo.



IDR Vitamina D	Sexo		Incumplimiento IDR n (%)	p	Edad		Incumplimiento IDR n (%)	p
	Hombre	Mujer			Edad < 45	Edad ≥ 45		
No cumple IDR	21 (77,8%)	81 (77,9%)	102 (77,9%)	NS	44 (65,7%)	58 (90,6%)	102 (77,9%)	0,001
Cumple IDR	6 (22,2%)	23 (22,1%)	29 (22,1%)	NS	23 (34,3%)	6 (9,4%)	29 (22,1%)	

Tabla 58 - Encuesta nutricional: Vitamina D y IDR. <sup>a</sup> NS: no significativo.



## 7.5. ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

### 7.5.1. Bioquímica general

Los valores de tendencia central que describen las variables bioquímicas generales se recogen en la tabla 59 con sus correspondientes histogramas de frecuencia (figuras 63-76).

Al clasificar por sexo, los varones presentaron significativamente niveles superiores de creatinina, ácido úrico, GOT, GPT, GGT y PCR (tabla 59).

El grupo de menor edad presentó niveles superiores de linfocitos, mientras que los mayores, presentaron más elevados los valores de colesterol total, LDL colesterol, urea y bilirrubina total (tabla 60).

Bioquímica	Media $\pm$ DE o Mediana (rango)
Linfocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) n=150	2,3 $\pm$ 0,6
Urea (mg/dL) n= 156	36,1 $\pm$ 8,9
Creatinina (mg/dL) n=155	0,8 $\pm$ 0,1
Ácido Úrico (mg/dL) n =155	5,4 $\pm$ 1,3
Proteínas totales (g/dL) n=156	7,4 $\pm$ 0,4
GOT basal (UI/L) n=156*	21 (17-25)
GPT basal (UI/L) n=156*	22 (17-31)
GGT basal (UI/L) n=154*	20 (14-30)
Fosfatasa alcalina basal (UI/L) n=155	74,1 $\pm$ 23,8
Bilirrubina total basal (mg/dl) n=154*	0,5 (0,4-0,7)
PCR basal (mg/dl) n=133*	4 (1,5-7,7)
Colesterol basal (mg/dl) n=157	203,2 $\pm$ 38,4
LDL basal (mg/dl) n=149	123,5 $\pm$ 32,6
Cortisol basal (ug/dl) n=118	16,4 $\pm$ 6,5

Tabla 59 - Bioquímica general: Resultados globales (\*): Distribución no normal.

Bioquímica	Hombre	Mujer	p
Linfocitos ( $\times 10^3/L$ ) n=150	2,3 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6	NS <sup>a</sup>
Urea (mg/dL) n= 156	37,5 $\pm$ 8,5	35,7 $\pm$ 9	NS
Creatinina (mg/dL) n=155	0,9 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,001
Ácido Úrico (mg/dL) n =155	6,6 $\pm$ 1,4	5,1 $\pm$ 1,08	0,001
Proteínas totales (g/dL) n=156	7,5 $\pm$ 0,4	7,4 $\pm$ 0,4	NS
GOT basal (UI/L) n=156	26,7 $\pm$ 11,3	20,9 $\pm$ 6,5	0,009
GPT basal (UI/L) n=156	39,2 $\pm$ 23,6	24,1 $\pm$ 12,5	0,001
GGT basal (UI/L) n=154	40,3 $\pm$ 27,9	24,3 $\pm$ 23,8	0,001
Fosfatasa alcalina basal (UI/L) n=155	73,7 $\pm$ 26,9	74,2 $\pm$ 23	NS
Bilirrubina total basal (mg/dl) n=154	0,6 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,2	NS
PCR basal (mg/dl) n=133	4,07 $\pm$ 3,5	5,9 $\pm$ 6,4	0,04
Colesterol basal (mg/dl) n=157	202,1 $\pm$ 33,9	203,5 $\pm$ 39,6	NS
LDL basal (mg/dl) n=149	124,7 $\pm$ 33,8	123,1 $\pm$ 32,4	NS
Cortisol basal (ug/dl) n=118	16,6 $\pm$ 3,86	16,4 $\pm$ 7,04	NS

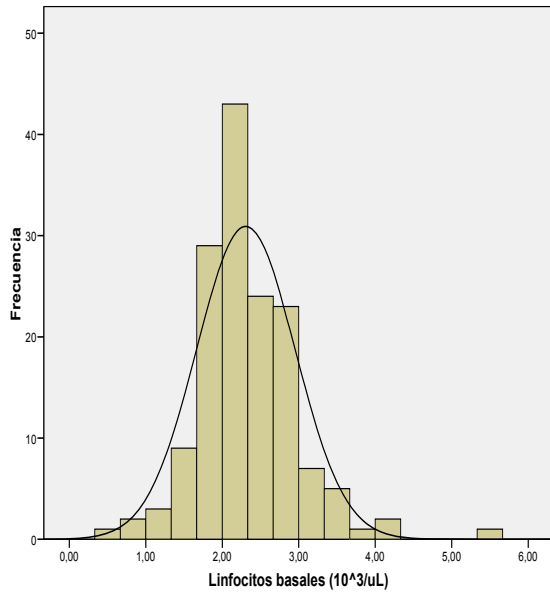
Tabla 60 - Bioquímica general: Diferencias por sexo. <sup>a</sup> NS: no significativo.



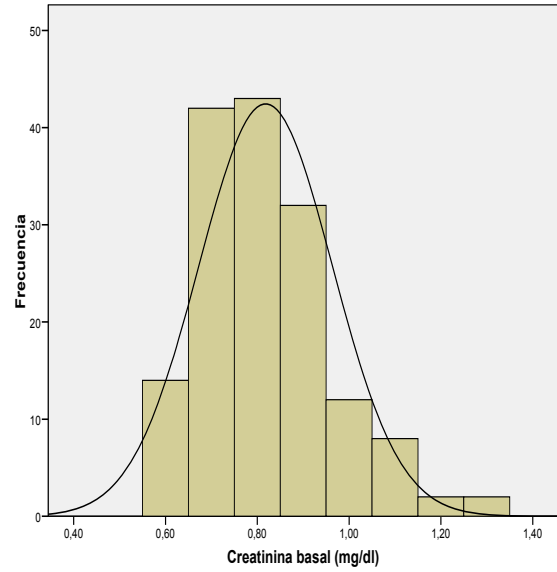
## 7.-RESULTADOS

Bioquímica	Edad < 45 años	Edad ≥ 45 años	p
Linfocitos ( $\times 10^3/L$ ) n=150	2,4 ± 0,7	2,1 ± 0,5	0,007
Urea (mg/dL) n= 156	32,2 ± 7,4	39,9 ± 8,6	0,001
Creatinina (mg/dL) n=155	0,82 ± 0,1	0,81 ± 0,1	NS <sup>a</sup>
Ácido Úrico (mg/dL) n =155	5,4 ± 1,3	5,4 ± 1,2	NS
Proteínas totales (g/dL) n=156	7,5 ± 0,4	7,4 ± 0,4	NS
GOT basal (UI/L) n=156	21,7 ± 8,9	22,4 ± 7	NS
GPT basal (UI/L) n=156	28,2 ± 19,2	26,3 ± 13,4	NS
GGT basal (UI/L) n=154	24,6 ± 19,2	30,6 ± 30,2	NS
Fosfatasa alcalina basal (UI/L) n=155	70,8 ± 23,3	77,1 ± 24,1	NS
Bilirrubina total basal (mg/dl) n=154	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,001
PCR basal (mg/dl) n=133	5,3 ± 5,6	5,8 ± 6,4	NS
Colesterol basal (mg/dl) n=157	195,3 ± 38,2	211,1 ± 37,2	0,009
LDL basal (mg/dl) n=149	116,2 ± 30,9	130,2 ± 32,8	0,008
Cortisol basal (ug/dl) n=118	16,6 ± 3,8	16,4 ± 7,04	NS

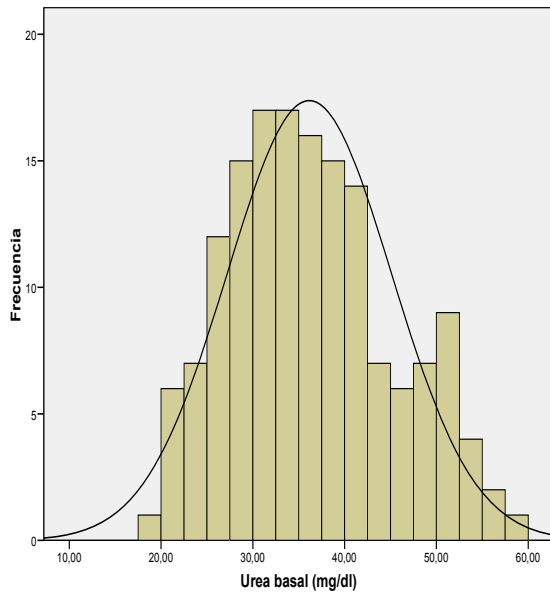
Tabla 61 - Bioquímica general: Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.



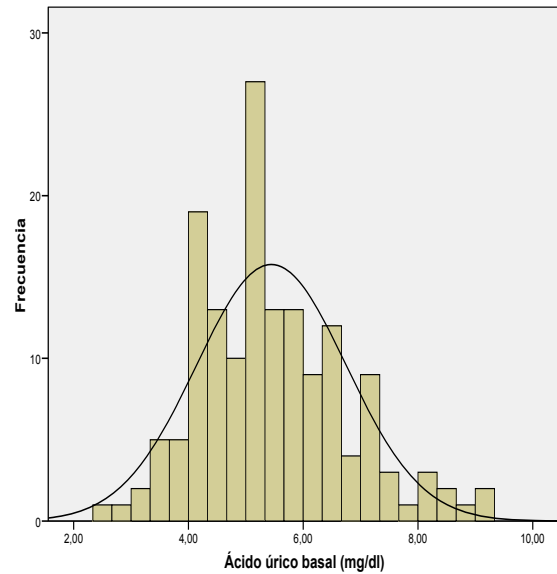
**Figura 63 - Bioquímica general. Linfocitos basales: Histograma de frecuencias.**



**Figura 65 - Bioquímica general. Creatinina basal: Histograma de frecuencias.**



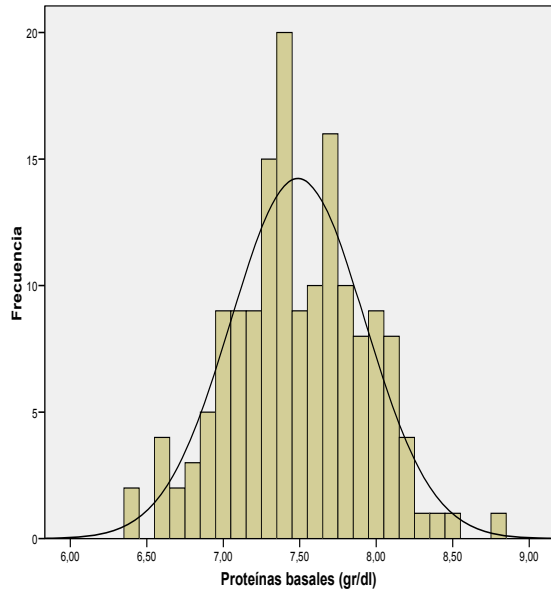
**Figura 64 - Bioquímica general. Urea basal: Histograma de frecuencias.**



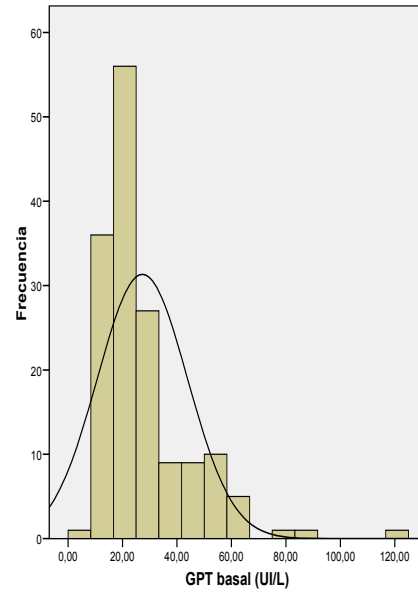
**Figura 66 - Bioquímica general. Ácido úrico basal: Histograma de frecuencias.**



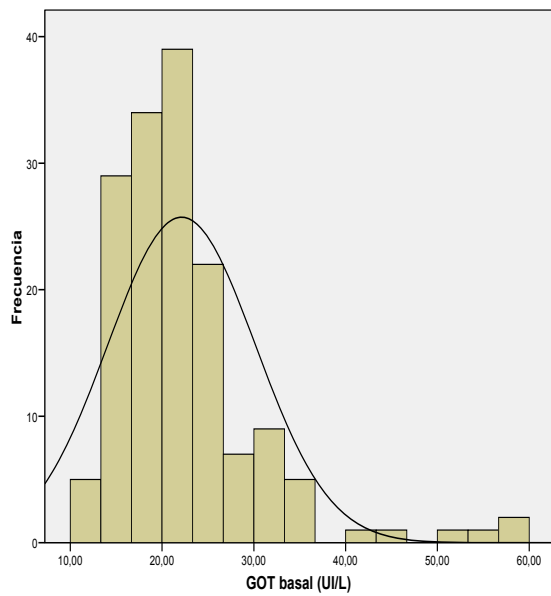
## 7.-RESULTADOS



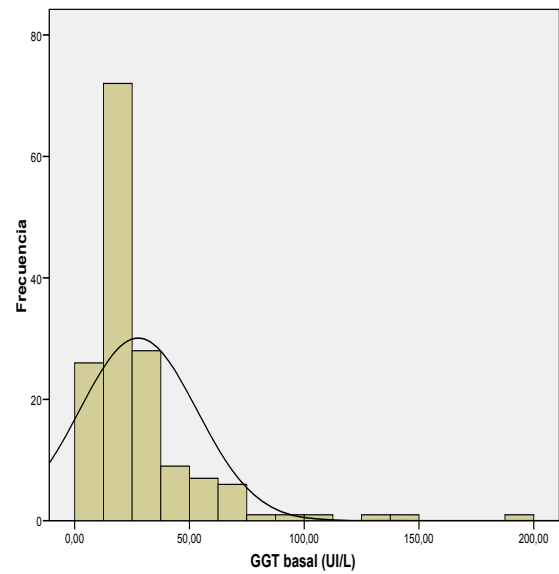
**Figura 67 - Bioquímica general. Proteínas basales:  
Histograma de frecuencias.**



**Figura 69 - Bioquímica general. GPT basal:  
Histograma de frecuencias.**

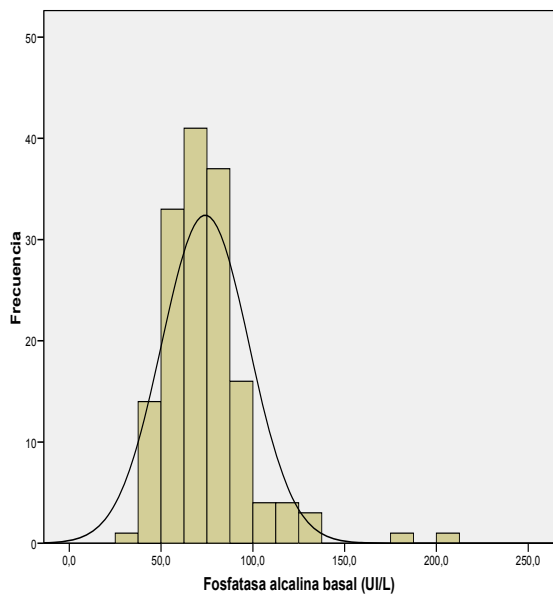


**Figura 68 - Bioquímica general. GOT basal:  
Histograma de frecuencias.**

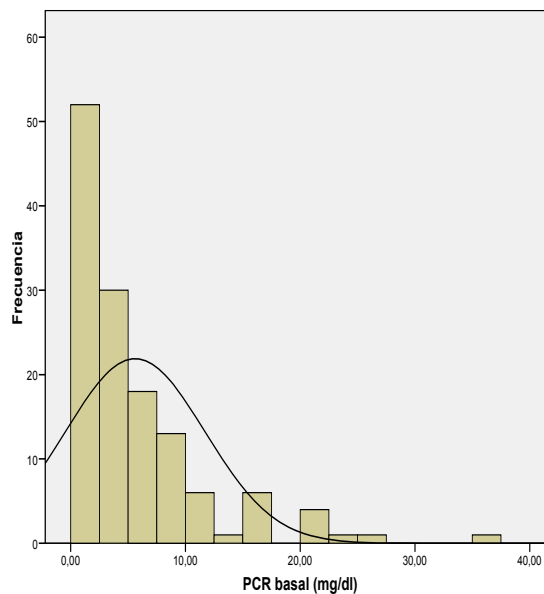


**Figura 70 - Bioquímica general. GGT basal:  
Histograma de frecuencias.**

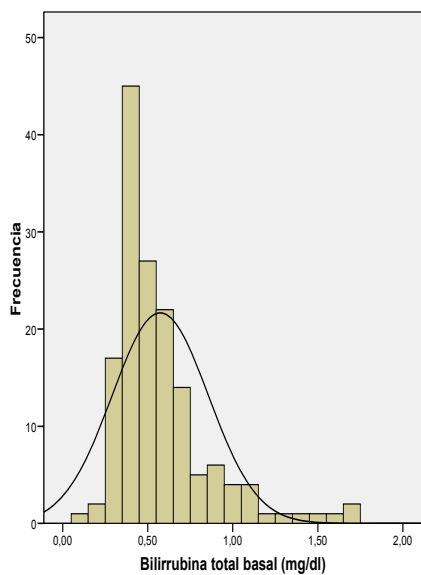




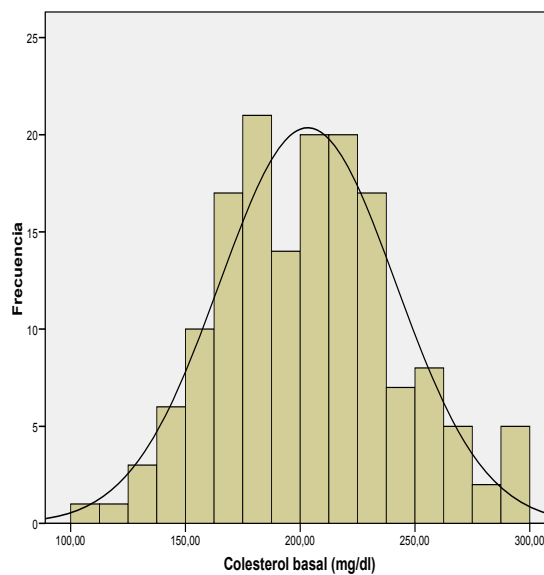
**Figura 71 - Bioquímica general. Fosfatasa alcalina: Histograma de frecuencias.**



**Figura 73 - Bioquímica general. PCR basal: Histograma de frecuencias.**



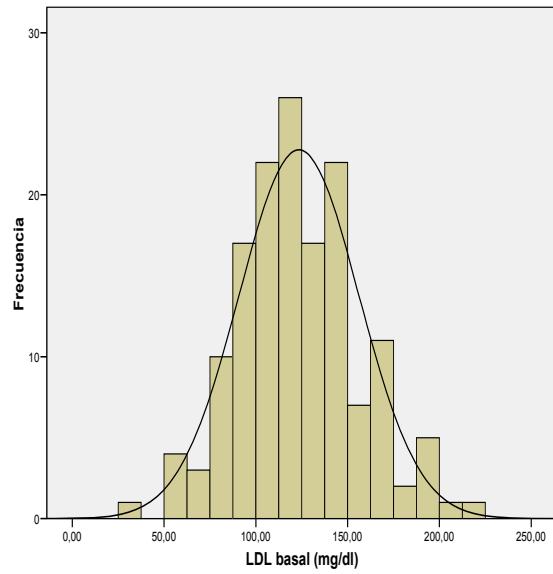
**Figura 72 - Bioquímica general. Bilirrubina total: Histograma de frecuencias.**



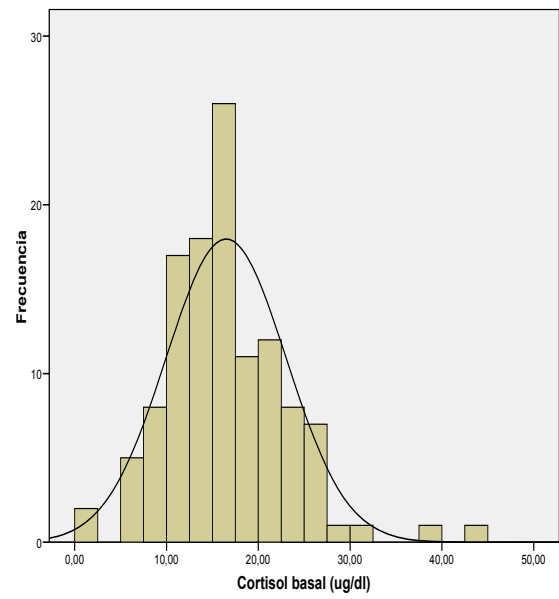
**Figura 74 - Bioquímica general. Colesterol basal: Histograma de frecuencias.**



## 7.-RESULTADOS



**Figura 75 - Bioquímica general. LDL basal:  
Histograma de frecuencias.**



**Figura 76 - Bioquímica general. Cortisol basal:  
Histograma de frecuencias.**

**7.5.2. Hormonas**

La estadística descriptiva de las hormonas se recoge en la tabla 62. Todas las variables mostraron una distribución no normal (figuras 77-82).

Hormonas	Media ± DE o Mediana (Rango)
Osteocalcina *	8,2 (6,4-11,3)
Adiponectina*	24,04 (12,9-35,9)
Insulina basal*	13,8 (10-20,6)
HOMA*	3,2 (2,3-4,7)
Leptina*	75,3 (27,6-152,4)
TNF-alfa*	5,44 (2,5-8,7)

Tabla 62 - Hormonas: Resultados globales. (\*): Distribución no normal.

**7.5.2.1. Osteocalcina**

Los varones (n=34) presentaron valores significativamente superiores de osteocalcina de 12,4 ± 8,8 ng/ml y las mujeres (n=124), 9,04 ± 4,07 ng/ml; p=0,033 (tabla 63).

El grupo de menos de 45 años (n=78) presentó cifras superiores al grupo de mayor edad (n=80); 10,8 ± 7,1 ng/ml frente 8,7 ± 3,2 ng/ml; p=0,021 (tabla 64).

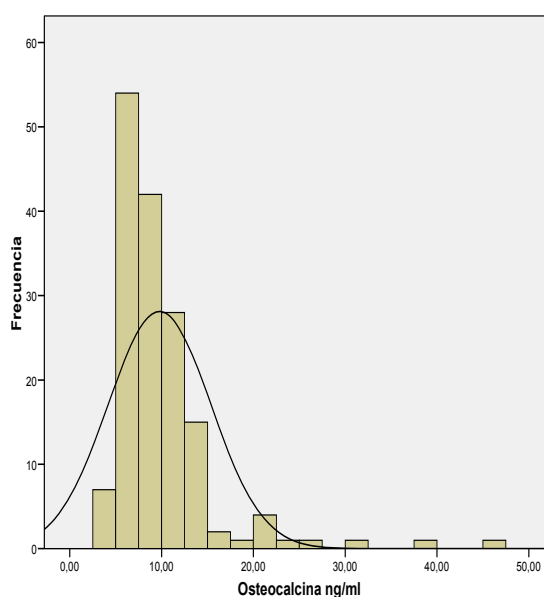


Figura 77 - Hormonas. Osteocalcina: Histograma de frecuencias.



### 7.5.2.2. Leptina

Los valores en varones (n=33) de leptina fueron de  $54,07 \pm 42,4$  ng/ml y en las mujeres (n=124) fueron de  $114,3 \pm 100,95$  ng/ml, siendo estas diferencias estadísticamente significativas;  $p=0,001$  (tabla 63).

Por edad, el grupo de menos de 45 años (n=77) tuvo cifras de  $96,3 \pm 82,9$  ng/ml frente al de mayor edad (n=80) con  $106,8 \pm 105,4$  ng/ml, sin encontrarse diferencias (tabla 64).

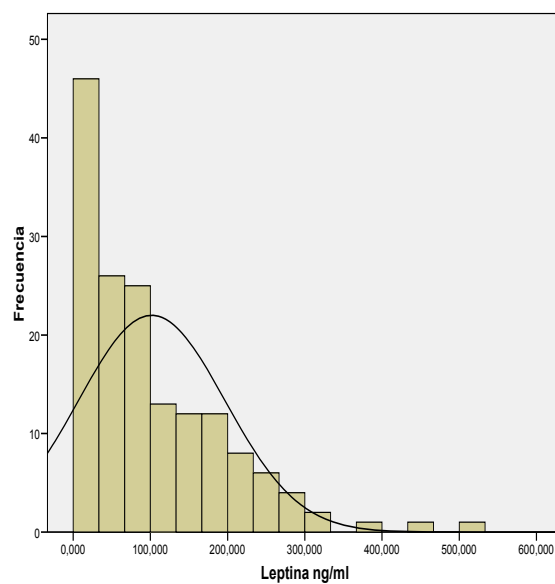


Figura 78 - Hormonas. Leptina: Histograma de frecuencias.

### 7.5.2.3. Insulina basal

Los valores de insulina basal en varones (n=28) fueron superiores a los de las mujeres (n=110);  $25,4 \pm 23,06$  UI/ml frente a  $14,9 \pm 7,09$  UI/ml;  $p=0,024$  (tabla 63).

El grupo de menos de 45 años (n=67) presentó valores de  $19,1 \pm 16,1$  UI/ml frente al de mayor edad (n=71) con  $15,1 \pm 8,1$  UI/ml, encontrándose una cierta tendencia significativa;  $p=0,06$  (tabla 64). Se perdieron 20 pacientes.

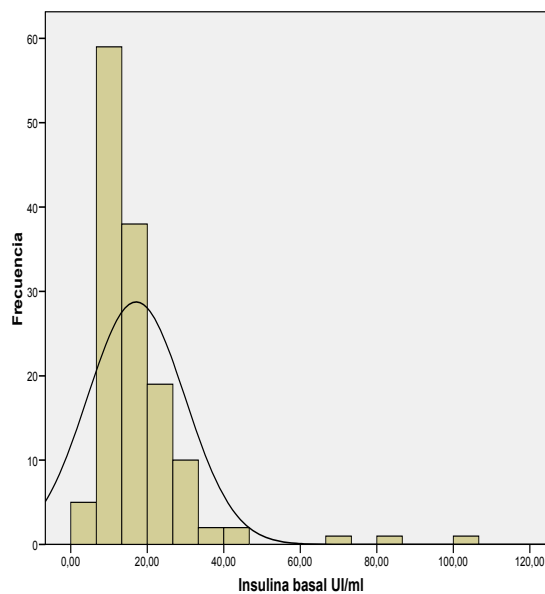


Figura 79 - Hormonas. Insulina basal: Histograma de frecuencias.



### 7.5.2.4. Adiponectina

Las cifras de adiponectina fueron significativamente menores en los varones (n=34) respecto a las mujeres (n=124),  $13,3 \pm 7,9 \mu\text{g/ml}$  frente a  $52,5 \pm 94,2 \mu\text{g/ml}$ ;  $p=0,001$  (tabla 63).

Por edad, no se encontraron diferencias. El grupo de menor edad (n=78) tuvo valores de  $37,1 \pm 89,05 \mu\text{g/ml}$  y el de mayor edad (n=80) de  $50,8 \pm 81 \mu\text{g/ml}$  (tabla 64).

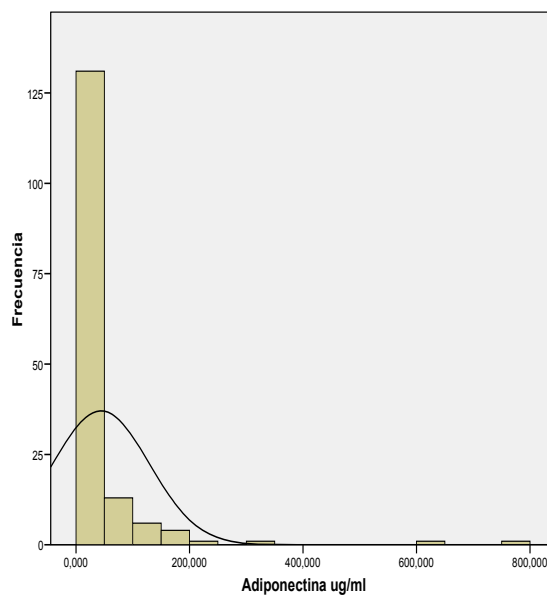


Figura 80 - Hormonas. Adiponectina: Histograma de frecuencias.

### 7.5.2.5. HOMA

Las cifras de HOMA en varones (n=27) fueron significativamente superiores a los de las mujeres (n=110);  $7,2 \pm 9,07$  y  $3,6 \pm 1,9$ ;  $p= 0,001$  (tabla 63).

El grupo de menor edad (n=77) presentaba cifras de  $4,8 \pm 6,08$  y el de mayor edad (n=80) de  $3,9 \pm 2,3$ , sin encontrarse diferencias (tabla 64).

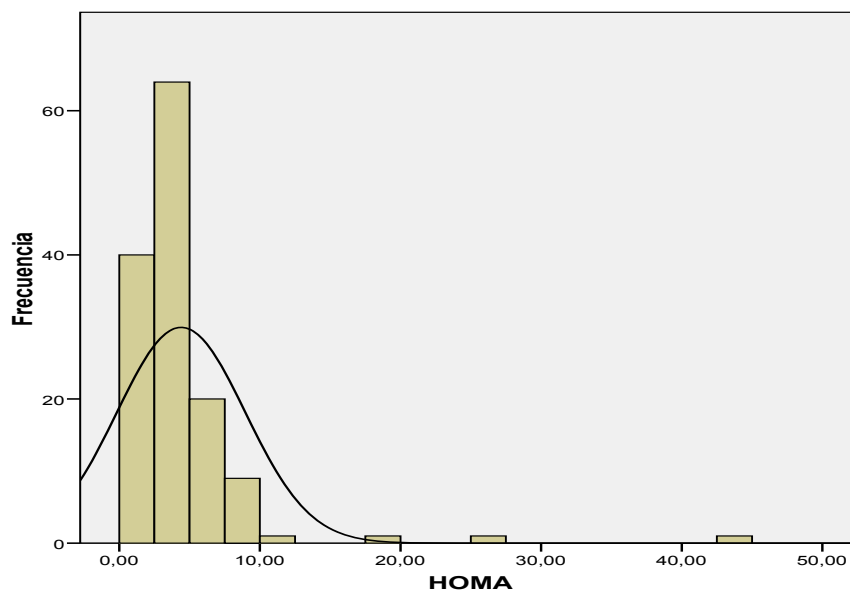


Figura 81 - Hormonas. HOMA: Histograma de frecuencias.

7.5.2.6. **TNF-alfa**

Los valores de TNF-alfa en varones (n=33) fueron de  $5,5 \pm 3,34$  pg/ml y en las mujeres (n=124) fueron de  $6,2 \pm 7,4$  pg/ml, sin que hubiera diferencias por sexo (tabla 63).

Por edad, el grupo de menos de 45 años (n=77) tuvo cifras de  $6,08 \pm 4,6$  ng/ml frente al de mayor edad (n=80)  $6,1 \pm 4,3$  ng/ml, sin encontrarse diferencias (tabla 64).

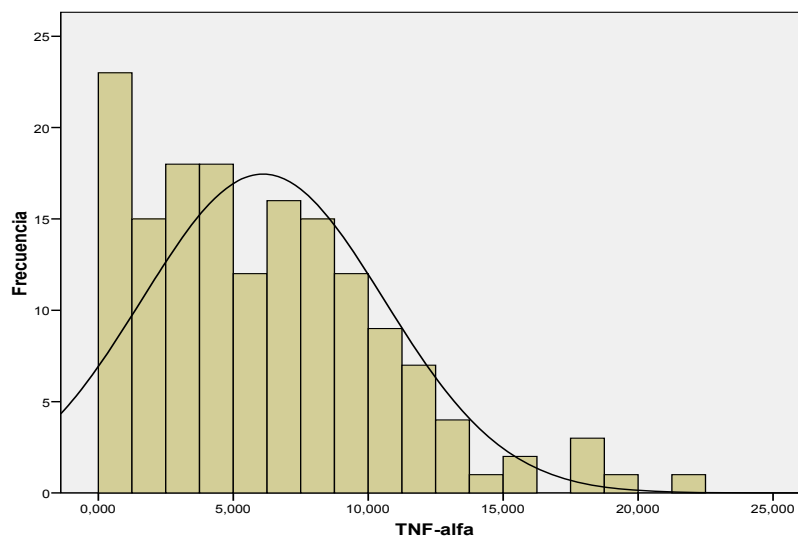


Figura 82 - Hormonas. TNF-alfa: Histograma de frecuencias.

Hormonas	Hombre	Mujer	p
Osteocalcina (ng/ml)	$12,4 \pm 8,8$	$9,04 \pm 4,07$	0,033
Adiponectina ( $\mu$ g/ml)	$13,3 \pm 7,9$	$52,5 \pm 94,2$	0,001
Leptina (ng/ml)	$54,07 \pm 42,4$	$114,3 \pm 100,95$	0,001
Insulina basal (UI/ml)	$25,4 \pm 23,06$	$14,9 \pm 7,09$	0,024
HOMA	$7,2 \pm 9,07$	$3,6 \pm 1,9$	0,001
TNF-alfa (pg/ml)	$5,5 \pm 3,34$	$6,2 \pm 7,4$	NS <sup>a</sup>

Tabla 63 - Hormonas: Diferencias por sexo. <sup>a</sup> NS: no significativo.





Hormonas	Edad < 45 años	Edad ≥ 45 años	p
Osteocalcina (ng/ml)	10,8 ± 7,1	8,7 ± 3,2	0,01
Adiponectina (µg/ml)	37,1 ± 89,05	50,8 ± 81	NS <sup>a</sup>
Leptina (ng/ml)	96,3 ± 82,9	106,8 ± 105,4	NS
Insulina basal (UI/ml)	19,1 ± 16,1	15,1 ± 8,1	NS
HOMA	4,8 ± 6,08	3,9 ± 2,3	NS
TNF-alfa (pg/ml)	6,08 ± 4,6	6,1 ± 4,3	NS

Tabla 64 - Hormonas: Diferencias por edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.



8

RESULTADOS  
SOBRE  
SÍNDROME  
METABÓLICO





## 8. RESULTADOS SOBRE SÍNDROME METABÓLICO

### 8.1. FACTORES CONSTITUYENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

A continuación, se muestran en la tabla las variables que forman parte del criterio de SM (tabla 65). Los triglicéridos, glucosa, tensión arterial sistólica y diastólica, mostraron una distribución no normal (figuras 83-87).

Componentes del SM	Media $\pm$ DT o Mediana (rango)
Cintura basal (cm) n=154	108,2 $\pm$ 14,05
Triglicéridos basales (mg/dl)* n=157	103 (78-144,5)
HDL basal (mg/dl) n=149	54,2 $\pm$ 13,6
Glucosa basal (mg/dl)* n=156	96 (89-105,7)
Tensión sistólica basal* (mmHg) n=154	125 (120-140)
Tensión diastólica basal *(mmHg) n=154	80 (78,7-90)

Tabla 65 - Componentes del síndrome metabólico. (\*) : distribución no normal.



### 8.1.1. Triglicéridos

La mediana de triglicéridos fue de 103 (78-144,5) mg/dl (figura 83). Los varones (n=33), presentaron cifras superiores a las mujeres (n=124) de  $163,1 \pm 120,6$  mg/dl y  $116,4 \pm 63,6$  mg/dl, respectivamente;  $p=0,001$ .

No existieron diferencias por edad. El grupo de menor edad (n=78) tuvo  $133,5 \pm 100,7$  mg/dl frente a  $118,9 \pm 54,3$  mg/dl del grupo de mayor edad (n=79) (tabla 65).

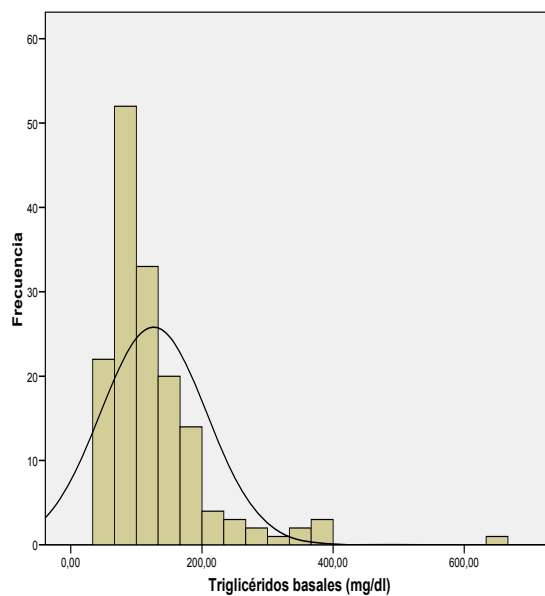


Figura 83 - Parámetros síndrome metabólico. Triglicéridos basales: Histograma de frecuencias.

### 8.1.2. Colesterol HDL basal

La media de cHDL basal fue de  $54,2 \pm 13,6$  mg/dl (figura 84). Las mujeres (n=32) presentaron cifras superiores de cHDL de  $56,5 \pm 13,9$  mg/dl, frente a los varones (n=117) con  $45,5 \pm 8,1$  mg/dl;  $p=0,001$  (tabla 66).

Por edad, el grupo de menos de 45 años (n=72) presentó niveles de  $52,01 \pm 5,3$  mg/dl y el de mayor edad (n=77)  $56,2 \pm 13,6$  mg/dl, siendo esta diferencia significativa;  $p=0,05$  (tabla 66).

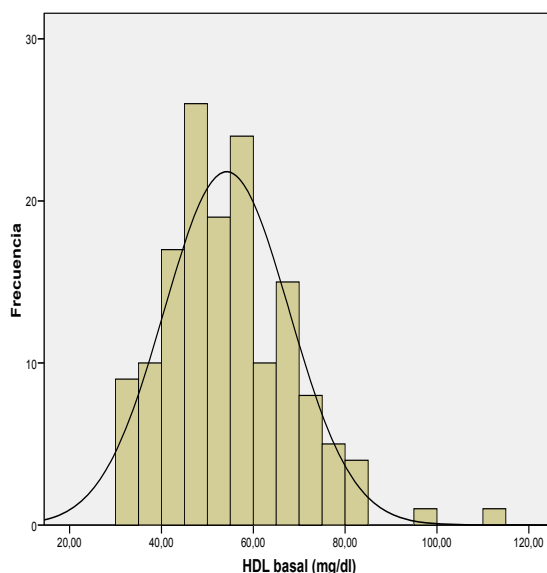


Figura 84 - Parámetros síndrome metabólico. cHDL basal: Histograma de frecuencias.



### 8.1.3. Glucemia basal

La mediana de la glucemia fue 96 (89-105,7) (figura 85). En la glucemia no se obtuvieron diferencias al clasificar por sexo. La cifra en varones (n=32) fue de  $103 \pm 23,6$  mg/dl y en las mujeres (n=124) de  $99,6 \pm 18,1$  mg/dl (tabla 66).

El grupo de mayor edad (n=79) presentó niveles significativamente superiores respecto al otro grupo (n=77);  $105,9 \pm 19,4$  mg/dl frente a  $94,5 \pm 17,4$  mg/dl;  $p=0,001$  (tabla 66).

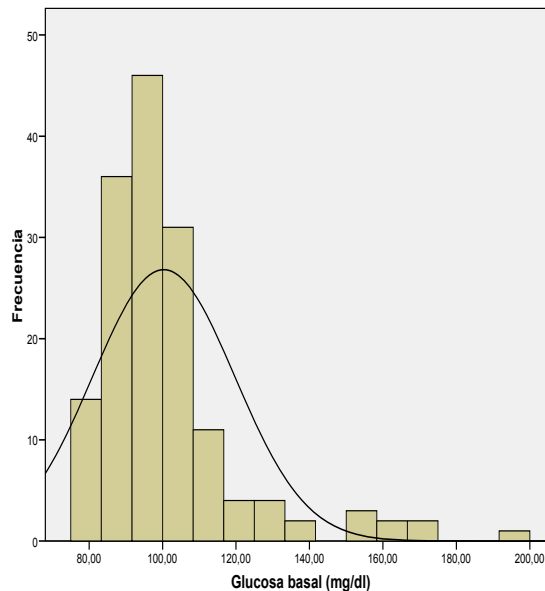


Figura 85 - Parámetros síndrome metabólico. Glucosa basal: Histograma de frecuencias.

### 8.1.4. Tensión sistólica

La mediana de cifras de tensión sistólica fue de 125 (120-140) mmHg (figura 86). Respecto a la tensión arterial sistólica, no se obtuvieron diferencias por sexo, con cifras para las varones (n=33) de  $130,5 \pm 13,3$  mmHg y de  $128,5 \pm 15,6$  mmHg para las mujeres (n=121) (tabla 66).

Al clasificar por edad, el grupo de edad mayor de 45 años (n=77) presentó niveles superiores a los de menor edad (n=77) con cifras de  $136,4 \pm 15,6$  mmHg frente a  $121,4 \pm 10,2$  mmHg;  $p=0,001$  (tabla 66).

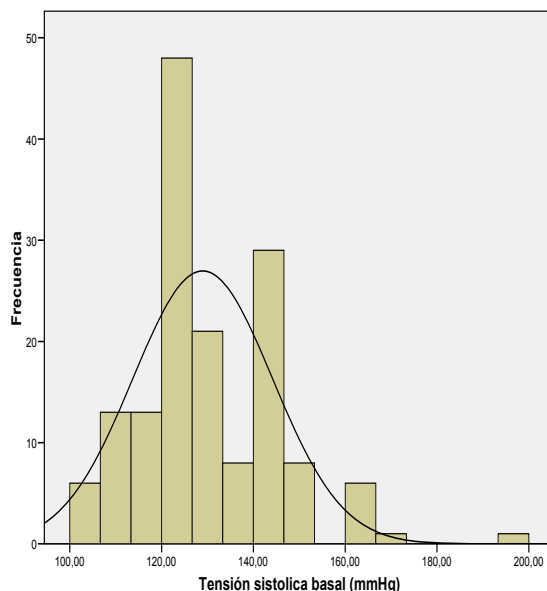


Figura 86 - Parámetros síndrome metabólico. Tensión sistólica basal: Histograma de frecuencias.

### 8.1.5. Tensión diastólica

La mediana de tensión diastólica fue de 80 (78,7-90) mmHg (figura 87). No se obtuvieron diferencias por sexo. Los varones (n=33) tuvieron cifras de  $82,5 \pm 8,7$  mmHg y las mujeres (n=121) de  $82,3 \pm 8,5$  mmHg (tabla 66).

El grupo de mayor edad (n=77), también presentó cifras superiores de tensión diastólica frente al grupo de menor edad (n=77),  $85,4 \pm 8,5$  mmHg frente a  $79,3 \pm 7,5$  mmHg;  $p=0,001$  (tabla 66).

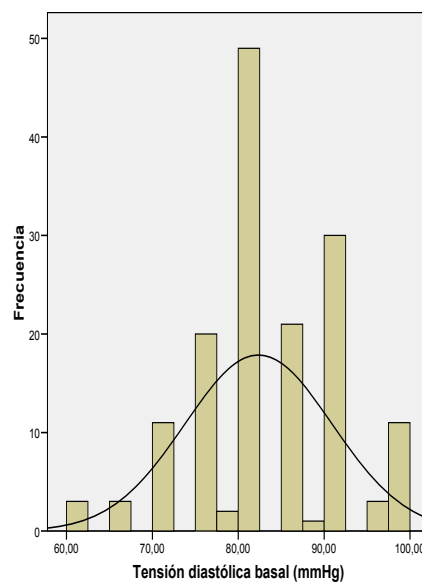


Figura 87 - Parámetros síndrome metabólico. Tensión diastólica basal: Histograma de frecuencias.





	Sexo		p	Edad		p
	Hombre	Mujer		Edad < 45	Edad ≥ 45	
<b>Perímetro de cintura</b>	116,9 ± 10,9	105,8 ± 13,8	0,001	105,3 ± 13,2	111,2 ± 14,3	0,009
<b>Triglicéridos</b>	163,1 ± 120,6	116,4 ± 63,6,	0,001	133,5 ± 100,7	118,9 ± 54,3	NS
<b>cHDL</b>	45,5 ± 8,1	56,5 ± 13,9	0,001	52,01 ± 5,3	56,2 ± 13,6	0,05
<b>Glucemia</b>	103 ± 23,6	99,6 ± 18,1	NS <sup>a</sup>	105,9 ± 19,4	94,5 ± 17,4	0,001
<b>Tensión sistólica</b>	130,5 ± 13,3	128,5 ± 15,6	NS	121,4 ± 10,2	136,4 ± 15,6	0,001
<b>Tensión diastólica</b>	82,5 ± 8,7	82,3 ± 8,5	NS	79,3 ± 7,5	85,4 ± 8,5	0,001
<b>Síndrome Metabólico</b>	16 (47,1%)	57 (46%)	NS	33,3% (26)	58,8% (47)	0,001

Tabla 66 - Componentes del síndrome metabólico. Diferencias por sexo y edad. <sup>a</sup> NS: no significativo.



## 8.2. CLASIFICACIÓN DE SÍNDROME METABÓLICO SEGÚN CRITERIOS DE IDF

Se utilizó el criterio de la International Diabetes Federation (IDF) de 2005 para definir el SM (tabla 67). Es un requisito imprescindible presentar obesidad central definida como un perímetro abdominal, en este caso en europeos, en varones  $\geq 94$  cm y  $\geq 80$  cm en mujeres o bien si no tenemos esta medida podemos asumir que tiene obesidad central si presenta un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> y debe cumplir, además, al menos dos de los siguientes criterios: hipertensión arterial, disminución de los niveles de HDL-colesterol, hipertrigliceridemia o hiperglucemia. Aunque en una última revisión realizada por la AHA/NHLBI lo define como la presencia de tres de estos criterios sin presentar necesariamente un aumento del perímetro abdominal (Alberti 2009; Kassi 2011).

<b>Criterios IDF para SM</b>	
<b>Perímetro abdominal elevado*</b>	Valores étnico-específicos
<b>Cifras elevadas de triglicéridos o seguir un tratamiento específico para esta patología</b>	$\geq 150$ mg/dl (81,7 mmol/L)
<b>Cifras bajas de colesterol HDL o seguir un tratamiento específico para esta patología</b>	$< 49$ mg/dl (1,03 mmol/L) en mujeres y $< 50$ mg/dl (1,29 mmol/L) en varones
<b>Cifras de tensión arterial, hipertensión ya diagnosticada o seguir un tratamiento específico para esta patología</b>	Sistólica $\geq 130$ mmHg y/o diastólica: $\geq 85$ mmHg
<b>Elevada glucosa en ayunas, diabetes mellitus ya diagnosticada o seguir un tratamiento específico para esta patología</b>	$\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl)

Tabla 67 - Criterios IDF para diagnóstico de SM. \* Se requiere la presencia de perímetro abdominal elevado y al menos dos de los siguientes factores.

El perímetro de cintura según IDF se consideró en varones, valores normales hasta 93,99 cm y patológicos mayores o igual a 94 cm. En el caso de las mujeres los valores normales eran hasta 79,99 cm y patológicos si eran mayores o igual a 80 cm. Esta medición fue patológica en el 99,4% (153 casos) y no patológico en el 0,6% (1 caso). El valor de los triglicéridos era igual o superior a 150 mg/dl en el 23,6% (37 casos) y el 76,4% (120 casos) estaba por debajo de ese valor.

En cuanto al colesterol HDL, el 28,7% (43 casos) presentaban valores patológicos correspondientes a cifras menores o iguales a 50 mg/dl en varones y menores o iguales a 40 mg/dl en mujeres o estaban diagnosticados de esta patología o recibían tratamiento para ello. En el 71,3% (107 casos) las cifras no eran patológicas.

El 38,5% (60 casos) presentaban cifras de glucemia patológicas, es decir, igual o superior a 100 mg/dl, estaban diagnosticados de diabetes o recibían tratamiento para ello y el 61,5% (96 casos) eran normales. Por último, el 58,3% (91 casos) presentaron hipertensión arterial. Concretamente el 48,7% (76 casos) presentaban cifras iguales o superiores a 130 mmHg de tensión arterial sistólica y el 42,9% (66 casos) valores iguales o superiores a 85 mmHg para tensión diastólica o bien tomaban tratamiento antihipertensivo.

Al considerar estos resultados, finalmente, se pudo determinar que el 46,2% (73 casos) tenían síndrome metabólico mientras que el 53,8% (85 casos) no tenían síndrome metabólico. A continuación, resumimos estos resultados en la tabla 68.

<b>Valores IDF</b>	<b>No patológico</b>	<b>Patológico</b>
<b>Cintura basal</b>	0,6% (1)	99,4% (153)
<b>Triglicéridos basales</b>	76,4% (120)	23,6% (37)
<b>HDL basal</b>	71,3% (107)	28,7% (43)
<b>Glucemia basal</b>	61,4% (96)	38,5% (60)
<b>Tensión sistólica basal</b>	51,3% (80)	48,7% (76)
<b>Tensión diastólica basal</b>	57,1% (88)	42,9% (66)
<b>Síndrome Metabólico</b>	53,8% (85)	46,2% (73)

Tabla 68 - Criterios de SM que cumplen valores del IDF.



## 8.-RESULTADOS SOBRE SÍNDROME METABÓLICO

No había diferencias por género en cuanto al número de factores de riesgo según IDF. Por edad, los sujetos de mayor edad presentaban significativamente más factores de riesgo acumulados, concretamente 2 y 3 (tabla 69).

Criterios IDF	Criterios IDF Patológicos	Hombres	Mujeres	p	Edad < 45	Edad ≥ 45	p
<b>Ninguno</b>	22,2% (35)	11,8% (4)	25% (31)	NS <sup>a</sup>	34,6% (27)	10% (8)	0,001
<b>1 factor de riesgo</b>	31,6% (50)	41,2% (14)	29% (36)		32,1% (25)	31,3% (25)	
<b>2 factores de riesgo</b>	27,2% (43)	17,6% (6)	29,8% (37)		21,8% (17)	32,5% (26)	
<b>3 factores de riesgo</b>	15,8% (25)	26,5% (9)	12,9% (16)		7,7% (6)	23,8% (19)	
<b>4 factores de riesgo</b>	3,2% (5)	2,9% (1)	3,2% (4)		3,8% (3)	2,5% (2)	
<b>Total</b>	53,8% (85)	100% (34)	100% (124)		78	80	

Tabla 69 - Criterios de SM según IDF. Diferencias por sexo y edad. <sup>a</sup> NS: No significativo.

Los sujetos con SM presentaban de mayor a menor porcentaje, 2,3 y 4 factores de riesgo, en comparación con la población obesa sin SM, donde el 58,8% presentaban un único factor y el 41,2% no presentaba ninguna (tabla 70).

<b>Criterios IDF</b>	<b>No Síndrome Metabólico</b>	<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>p</b>
<b>Ninguno</b>	35 (41,2%)	0 (0%)	0,001
<b>1 factor de riesgo</b>	50 (58,8%)	0 (0%)	
<b>2 factores de riesgo</b>	0 (0%)	43 (58,9%)	
<b>3 factores de riesgo</b>	0 (0%)	25 (34,2%)	
<b>4 factores de riesgo</b>	0 (0%)	5 (6,8%)	
<b>Total</b>	85 (53,8%)	73 (46,2%)	

**Tabla 70 - Distribución del número de factores de riesgo. Diferencias por síndrome metabólico.**



## 8.-RESULTADOS SOBRE SÍNDROME METABÓLICO

Por sexo, sólo se halló que las mujeres presentaban niveles superiores de tensión arterial, en el resto no se encontraron diferencias respecto a la presentación de parámetros patológicos, según IDF. El grupo de mayor edad presentó de forma significativamente superior, mayor porcentaje de glucemia, tensión arterial, tensión sistólica y diastólica y presencia de síndrome metabólico (tabla 71).

Parámetros IDF	Sexo		p	Edad		p
	Hombre	Mujer		Edad < 45	Edad ≥ 45	
<b>Perímetro de cintura</b>	100% (34)	99,2% (123)	NS <sup>a</sup>	98,7% (77%)	100% (80)	NS
<b>Triglicéridos</b>	33,3% (11)	21% (26)	NS	26,9% (21)	20,3% (16)	NS
<b>HDL</b>	21,2% (7)	30,8% (36)	NS	31,9% (23)	25,6% (20)	NS
<b>Glucemia</b>	40,6% (13)	37,9% (47)	NS	19,5% (15)	57% (45)	0,00 1
<b>Tensión arterial</b>	76,5% (26)	53,3% (65)	0,01	39% (30)	77,2% (61)	0,00 1
<b>Tensión sistólica</b>	61,8% (21)	41,5% (55)	NS	22,1% (17)	74,7% (59)	0,00 1
<b>Tensión diastólica</b>	54,5% (18)	39,7% (48)	NS	28,6% (22)	57,1% (44)	0,00 1
<b>Síndrome Metabólico</b>	47,1% (16)	46% (57)	NS	33,3% (26)	58,8% (47)	0,00 1

Tabla 71 - Criterios patológicos IDF. Diferencias por sexo y edad. <sup>a</sup>NS: No significativo.

Los sujetos con SM, presentaban, a excepción de la cintura, que es un requisito imprescindible, mayor porcentaje en la presentación del resto de factores (tabla 72). Mostramos los valores de los factores en cada uno de los grupos (tabla 73).

<b>Criterios de SM IDF (puntos de corte patológicos)</b>	<b>No Síndrome Metabólico</b>	<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>p</b>
<b>Cintura basal</b>	84 (53,5%)	73 (46,5%)	NS <sup>a</sup>
<b>Triglicéridos basal</b>	3 (8,1%)	34 (91,9%)	0,001
<b>HDL basal</b>	6 (14%)	37 (86%)	0,001
<b>Glucosa basal</b>	12 (20%)	48 (80%)	0,001
<b>Tensión sistólica basal</b>	23 (30,3%)	53 (69,7%)	0,001
<b>Tensión diastólica basal</b>	29 (31,9%)	62 (68,1%)	0,001

Tabla 72 - Criterios patológicos IDF. Diferencias por síndrome metabólico. <sup>a</sup> NS: No significativo.

Los valores de los factores integrantes del SM eran todos significativamente mayores en el grupo de sujetos que tenían confirmada la presencia de SM, en comparación con los obesos que no cumplían los criterios de SM.

<b>Componentes SM</b>	<b>No Síndrome Metabólico</b>	<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>p</b>
<b>Cintura basal</b>	104,7 ± 13,2	112,5 ± 13,8	0,001
<b>Triglicéridos basal</b>	94,4 ± 30,9	163,7 ± 102,9	0,001
<b>HDL basal</b>	58,5 ± 13,1	49,01 ± 12,4	0,001
<b>Glucosa basal</b>	92,7 ± 12,05	109,3 ± 22,4	0,001
<b>Tensión sistólica basal</b>	122,2 ± 10,03	137,04 ± 16,3	0,001
<b>Tensión diastólica basal</b>	79,3 ± 7,03	85,9 ± 8,6	0,001

Tabla 73 - Factores de riesgo. Diferencias por síndrome metabólico.



### 8.3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO

#### 8.3.1. Edad

La edad media de los pacientes con SM fue significativamente mayor, con un valor de  $49,9 \pm 15,1$  años y la de los pacientes que no cumplían los criterios de SM fue de  $39,9 \pm 14,9$  años,  $p=0,001$ .

#### 8.3.2. Sexo

Las mujeres que presentaron SM fueron 57 (46%) y los varones 16 (47,1%), sin que hubiera diferencias significativas.

#### 8.3.3. Tabaco

Dentro del grupo con síndrome metabólico, fumaban el 16,9% (12/71 casos) frente al 17,1% (14/82 casos) de los sujetos sin síndrome metabólico, sin existir diferencias entre ambos grupos.

#### 8.3.4. Alcohol

En el grupo de SM no se observaron diferencias entre el número de individuos que bebían alcohol que fue del 15,6% (10/64 casos) y el grupo sin SM que fue del 8,5% (6/71 casos). Dentro del grupo de SM consumían más alcohol de alta graduación con 3 casos (4,5%), vino con 4 casos (6%) y cerveza con 3 casos (4,5%), mientras que en el otro grupo consumían otras bebidas con 3 casos (4%), sin que existiesen diferencias.

#### 8.3.5. Ejercicio físico

Realizaban ejercicio, dentro del grupo de sujetos con SM el 26,1% (18/69 casos) mientras que el 73,9% (51/69 casos) no realizaba ningún ejercicio. En el lado contrario, hacían ejercicio el 44,3% (35/79 casos), mientras que el 55,7% (44/79 casos) no lo hacían, siendo esta diferencia significativa  $p=0,026$ .



## 8.4. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE LA POBLACIÓN CON SM

### 8.4.1. Peso, talla e IMC

#### 8.4.1.1. **Peso**

El peso en los individuos con SM presentó una media de  $97,7 \pm 20,2$  Kg. La media de los sujetos sin SM fue de  $89,9 \pm 18,5$  Kg, siendo esta diferencia significativa;  $p=0,013$  (tabla 74).

#### 8.4.1.2. **Talla**

La talla media en los sujetos con SM fue  $1,60 \pm 0,09$  m, mientras que los sujetos sin SM presentaban una media de  $1,61 \pm 0,09$  m, sin que se obtuviesen diferencias (tabla 74).

#### 8.4.1.3. **Índice de masa corporal**

El índice de masa corporal (IMC) en el grupo del SM tenía una media de  $37,8 \pm 7,7$   $\text{kg/m}^2$ , valor que se sitúa entre los definidos para obesidad tipo II según la clasificación de la SEEDO y la de la OMS. La media del grupo sin SM fue de  $34,3 \pm 5,5$   $\text{kg/m}^2$ . Esta diferencia entre ambos grupos fue significativa;  $p=0,002$  (tabla 74).

	<b>No Síndrome Metabólico</b>	<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>p</b>
<b>Peso (Kg)</b>	$89,9 \pm 18,5$	$97,7 \pm 20,2$	0,014
<b>Talla (m)</b>	$1,61 \pm 0,09$	$1,60 \pm 0,09$	NS <sup>a</sup>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	$34,3 \pm 5,5$	$37,8 \pm 7,7$	0,002

Tabla 74 - Peso, talla e IMC: Diferencias por síndrome metabólico. <sup>a</sup> NS: No significativo.



### 8.4.1.4. Clasificación según la SEEDO

Según la clasificación de la SEEDO, el 1,4% de la población estudiada con SM (1 caso) mostró sobrepeso grado I, el 6,8% (5 casos) sobrepeso grado II (preobesidad), el 35,6% (26 casos) obesidad de tipo I, el 27,4% (20 casos) obesidad tipo II, el 20,5% (15 casos) obesidad tipo III (mórbida) y por último, el 8,2% (6 casos) obesidad tipo IV (extrema).

El porcentaje de obesidad para el grupo sin SM fue de 32,9%, 25,9%, 15,3% y 0% para las obesidades tipo I, II, III y IV, respectivamente. A excepción, del sobrepeso que es más frecuente en sujetos sin SM, con un 5,9% y un 20% para el grado I y II, el resto de parámetros son mayores en el grupo con SM con una  $p=0,012$  (tabla 75).

<b>Categoría</b>	<b>No Síndrome Metabólico</b>	<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>p</b>
<b>Sobrepeso grado I</b>	5 (5,9%)	1 (1,4%)	0,012
<b>Sobrepeso grado II (preobesidad)</b>	17 (20%)	5 (6,8%)	
<b>Obesidad de tipo I</b>	28 (32,9%)	26 (35,6%)	
<b>Obesidad de tipo II</b>	22 (25,9%)	20 (27,4%)	
<b>Obesidad tipo III (mórbida)</b>	13 (15,3%)	15 (20,5%)	
<b>Obesidad tipo IV (extrema)</b>	0 (0%)	6 (8,2%)	

Tabla 75 - Clasificación SEEDO: Diferencias por síndrome metabólico.

#### 8.4.1.5. Clasificación según la OMS

Al aplicar los criterios de los OMS en el grupo de SM el 8,2% (6 casos) presentaban preobesidad, el 35,6% (26 casos) obesidad clase I, el 27,4% (20 casos) obesidad clase II y el 28,8% (21 casos) obesidad clase III, mientras que el grupo sin SM presentaban cifras de 25,9%, 32,9%, 25,9% y 15,3%, respectivamente, de manera que el sobrepeso es más frecuente en los pacientes sin SM y la obesidad en sus diferentes grados en aquellos con criterios de SM, siendo estas diferencias significativas, con  $p=0,016$  (tabla 76).

<b>Categoría</b>	<b>No Síndrome Metabólico</b>	<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>p</b>
<b>Preobesidad</b>	22 (25,9%)	6 (8,2%)	0,016
<b>Obesidad clase I</b>	28 (32,9%)	26 (35,6%)	
<b>Obesidad clase II</b>	22 (25,9%)	20 (27,4%)	
<b>Obesidad clase III</b>	13 (15,3%)	21 (28,8%)	

Tabla 76 - Clasificación OMS: Diferencias por síndrome metabólico.



### **8.4.2. Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo**

#### **8.4.2.1. Pliegue tricipital**

El pliegue del tríceps presentó una media de  $33,2 \pm 8,9$  mm en el grupo con SM y en los sujetos sin SM fue de  $31,9 \pm 6,8$  mm, sin obtenerse diferencias (tabla 77).

#### **8.4.2.2. Circunferencia braquial**

El valor medio de la circunferencia braquial en el grupo con SM fue de  $36,2 \pm 5,1$  cm. En el grupo sin SM fue de  $34,3 \pm 4,8$  cm, con una diferencia significativa de  $p=0,023$  (tabla 77).

#### **8.4.2.3. Circunferencia muscular del brazo**

La circunferencia muscular del brazo, tenía una media de  $25,9 \pm 3,7$  cm en los sujetos con SM, mientras que en el otro grupo fue de  $26,04 \pm 4,5$  cm. No se obtuvieron diferencias (tabla 77).

	<b>No Síndrome Metabólico</b>	<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>p</b>
<b>Pliegue tricipital (mm)</b>	$31,9 \pm 6,8$	$33,2 \pm 8,9$	NS <sup>a</sup>
<b>Circunferencia del brazo (cm)</b>	$34,3 \pm 4,8$	$36,2 \pm 5,1$	0,023
<b>Circunferencia muscular del brazo (cm)</b>	$26,04 \pm 4,5$	$25,9 \pm 3,7$	NS

Tabla 77 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo. Diferencias por síndrome metabólico. <sup>a</sup> NS: no significativo.

No se encontraron diferencias al clasificar los distintos pliegues según los percentiles de Alastrué y Frisancho entre los sujetos con SM y sin él. Tabla 78 y 79.

Alastrué	Percentil	No Síndrome Metabólico	Síndrome Metabólico	p
Pliegue Tricipital	<95	44 (53%)	36 (51,4%)	NS <sup>a</sup>
	≥95	39 (47%)	34 (48,6%)	
Circunferencia del brazo	<95	17 (21%)	14 (19,4%)	NS
	≥95	64 (79%)	58 (80,6%)	
Circunferencia muscular del brazo	<95	19 (23,8%)	22 (31,4%)	NS
	≥95	61 (76,3%)	48 (68,6%)	

Tabla 78 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular según Alastrué. Diferencias por síndrome metabólico. <sup>a</sup> NS: no significativo.

Frisancho	Percentil	No Síndrome Metabólico	Síndrome Metabólico	p
Pliegue Tricipital	<95	55 (67,9%)	41 (58,6%)	NS <sup>a</sup>
	≥95	26 (32,1%)	29 (41,4%)	
Circunferencia del brazo	<95	54 (66,7%)	50 (69,4%)	NS
	≥95	27 (33,3%)	22 (30,6%)	
Circunferencia muscular del brazo	<95	65 (81,3%)	55 (78,6%)	NS
	≥95	15 (18,8%)	15 (21,4%)	

Tabla 79 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular según Frisancho. Diferencias por síndrome metabólico. <sup>a</sup> NS: no significativo.



### **8.4.3. Perímetro de cintura, perímetro de cadera e índice cintura-cadera**

#### **8.4.3.1. Perímetro de cintura**

La media del perímetro de la cintura en sujetos con SM fue de  $112,5 \pm 13,8$  cm y en los sujetos sin SM fue de  $104,7 \pm 13,2$  cm, obteniéndose una diferencia de  $p=0,001$  (tabla 80).

#### **8.4.3.2. Perímetro de cadera**

El perímetro de la cadera en sujetos con SM presentó una media de  $119,8 \pm 11,6$  cm. Los sujetos sin SM tenían una media de  $117,5 \pm 10,6$  cm. No se hallaron diferencias entre los dos grupos (tabla 80).

#### **8.4.3.3. Índice cintura-cadera**

Finalmente, el Índice cintura-cadera (ICC) mostró una media de  $0,93 \pm 0,61$  en sujetos con SM y en sujetos sin SM una media de  $0,89 \pm 0,07$ , siendo esta diferencia significativa,  $p=0,001$  (tabla 80).

	<b>No Síndrome Metabólico</b>	<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>p</b>
<b>Cintura (cm)</b>	$104,7 \pm 13,2$	$112,5 \pm 13,8$	0,001
<b>Cadera (cm)</b>	$117,5 \pm 10,6$	$119,8 \pm 11,6$	NS <sup>a</sup>
<b>ICC</b>	$0,89 \pm 0,07$	$0,93 \pm 0,61$	0,001

Tabla 80 - Perímetro de cintura, cadera e índice Cintura-Cadera: Diferencias por síndrome metabólico. <sup>a</sup> NS: no significativo.

## 8.5. IMPEDANCIOMETRÍA EN POBLACIÓN CON SM

A continuación, se muestran las variables correspondientes a la impedanciometría en relación con la presencia o no de síndrome metabólico (tabla 81). Los sujetos con síndrome metabólico presentaron de forma significativa, menor resistencia y reactancia y valores superiores de agua extracelular, masa grasa y masa muscular, en comparación con el grupo sin este síndrome.

Variable	No Síndrome Metabólico	Síndrome Metabólico	p
Resistencia (ohm)	518,6 ± 73,05	478,07 ± 76,02	0,001
Reactancia (ohm)	60,4 ± 7,2	56,4 ± 9,2	0,002
Angulo de fase (°)	6,6 ± 0,8	6,7 ± 1,05	NS <sup>a</sup>
Agua corporal total (L)	39,3 ± 9,4	42,1 ± 10,1	NS
Agua extracelular (L)	17,49 ± 3,2	18,7 ± 3,8	0,03
Agua intracelular (L)	21,9 ± 6,5	23,4 ± 6,8	NS
Masa libre de grasa (Kg)	50,4 ± 14,3	53,9 ± 15,2	NS
Masa grasa (Kg)	38,8 ± 12,2	43,4 ± 14,8	0,03
Masa muscular (Kg)	31,06 ± 9,03	34,3 ± 9,6	0,03
Gasto metabólico basal (Kcal)	1441,6 ± 198,1	1485,2 ± 211,8	NS
Calorimetría indirecta basal (Kcal)*	2327,8 ± 789,2	2297,07 ± 665,03	NS

Tabla 81 - Impedanciometría: Diferencias por síndrome metabólico. <sup>a</sup> NS: no significativo.



## 8.6. RESULTADOS DE LA ENCUESTA NUTRICIONAL DE LA POBLACIÓN CON SM

### 8.6.1. Ingesta de macronutrientes

Los datos sobre macronutrientes se recogen en la tabla 82. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en el consumo de los diferentes macronutrientes. Al realizar el cálculo de porcentaje de cada nutriente respecto a la energía total, se observó que solo el porcentaje de hidratos de carbono se encontraba por debajo de las recomendaciones adecuadas, en mayor medida, en los sujetos sin SM (tabla 83).

Macronutrientes	No Síndrome Metabólico	Síndrome Metabólico	p
Energía (Kcal)	1840,7 ± 599,1	1864,02 ± 765,6	NS <sup>a</sup>
Proteínas (g)	94,1 ± 26,2	91,2 ± 28,6	NS
Lípidos (g)	81,4 ± 38,9	77,08 ± 42,4	NS
Hidratos de carbono (g)	177,5 ± 64,6	190,7 ± 84,3	NS
Fibra (g)	14,8 ± 6,3	15,2 ± 6,2	NS

Tabla 82 – Ingesta de macronutrientes. Diferencias por síndrome metabólico. <sup>a</sup>NS: no significativo.

Distribución de la energía (%)	No SM	SM	p	Incumplimiento RAM (%)	No SM	SM	p
Proteínas (g)	21,1 ± 4,7	20,4 ± 4,4	NS <sup>a</sup>	Proteínas			
Hidratos de carbono (g)	38,8 ± 7,9	41,1 ± 9,7	NS	Hidratos de carbono	59 80,8%	36 62,1%	0,019
Grasa (g)	38,8 ± 8,2	36,4 ± 9,5	NS	Grasas	47 64,4%	32 52,2%	NS

Tabla 83 - Encuesta nutricional: macronutrientes y RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes). <sup>a</sup>NS: no significativo.



### 8.6.2. Ingesta de micronutrientes

No se encontraron diferencias entre la ingesta media de calcio en pacientes sin SM que fue de  $991,6 \pm 360,6$  mg y de vitamina D de  $4,5 \pm 5,2$   $\mu$ g, frente a los valores de calcio y vitamina D en el grupo sin SM, que fueron de  $940,5 \pm 441,3$  mg y  $4,1 \pm 7,5$   $\mu$ g, respectivamente (tabla 84 y 85).

RDI Calcio	No Síndrome Metabólico	Síndrome Metabólico	Incumplimiento RAM n (%)	p
No cumple RDI	43 (58,9%)	43 (74,1%)	86 (65,6%)	0,05
Cumple RDI	30 (41,1%)	15 (25,9%)	45 (34,4%)	

Tabla 84 - Encuesta nutricional. Ingesta de calcio e incumplimiento del RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes) según SM.

RDI Vitamina D	No Síndrome Metabólico	Síndrome Metabólico	Incumplimiento RAM n (%)	p
No cumple RDI	55 (75,3%)	47 (81%)	102 (77,9%)	NS <sup>a</sup>
Cumple RDI	18 (24,7%)	11 (19%)	29 (22,1%)	

Tabla 85 - Encuesta nutricional. Ingesta vitamina D e incumplimiento del RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes) según SM. <sup>a</sup>NS: no significativo.



## 8.7. ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA POBLACIÓN CON SM

### 8.7.1. Bioquímica general

Los sujetos con síndrome metabólico presentaron valores significativamente superiores de GOT, GPT, GGT, FA, en comparación con el grupo sin SM (tabla 86).

	No Síndrome Metabólico	Síndrome Metabólico	p
Linfocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	2,3 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6	NS <sup>a</sup>
Urea (mg/dL)	35,3 $\pm$ 9,03	37,1 $\pm$ 8,1	NS
Creatinina (mg/dL)	0,82 $\pm$ 0,14	0,80 $\pm$ 0,15	NS
Ácido Úrico (mg/dL)	5,2 $\pm$ 1,3	5,6 $\pm$ 1,2	NS
Proteínas totales (g/dL)	7,4 $\pm$ 0,4	7,5 $\pm$ 0,4	NS
GOT basal (UI/L)	20,2 $\pm$ 6,7	24,3 $\pm$ 8,9	0,01
GPT basal (UI/L)	24,3 $\pm$ 16,3	30,8 $\pm$ 16,2	0,014
GGT basal (UI/L)	24,3 $\pm$ 21,4	31,7 $\pm$ 29,3	NS
Fosfatasa alcalina basal (UI/L)	70,9 $\pm$ 21,8	78,8 $\pm$ 25,3	0,022
Bilirrubina total basal (mg/dl)	0,5 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,3	NS
PCR basal (mg/dl)	5,2 $\pm$ 5,7	6,08 $\pm$ 6,42	NS
Colesterol basal (mg/dl)	198,8 $\pm$ 39,05	208,5 $\pm$ 37,2	NS
LDL basal (mg/dl)	121,5 $\pm$ 33,6	125,7 $\pm$ 31,4	NS
Cortisol basal (ug/dl)	16,8 $\pm$ 6,9	16 $\pm$ 6,01	NS

Tabla 86 - Bioquímica general: Diferencias por síndrome metabólico.<sup>a</sup> NS: no significativo.



### 8.7.2. Hormonas

Los pacientes con SM obtuvieron niveles superiores de insulina basal, TNF-alfa y HOMA de forma estadísticamente significativa, en comparación con los sujetos sin SM (tabla 87).

	No Síndrome Metabólico	Síndrome Metabólico	p
<b>Osteocalcina</b>	10,3 ± 6,6	9,1 ± 3,9	NS <sup>a</sup>
<b>Adiponectina</b>	47,7 ± 92	39,8 ± 76,5	NS
<b>Insulina basal</b>	15,1 ± 9,8	19,4 ± 15,3	0,04
<b>HOMA</b>	3,4 ± 2,4	5,5 ± 6,1	0,008
<b>Leptina</b>	105,4 ± 90,7	97,2 ± 100	NS
<b>TNF-alfa</b>	5,3 ± 4,1	6,9 ± 4,7	0,028

Tabla 87 - Hormonas: Diferencias por síndrome metabólico. <sup>a</sup>NS: no significativo.



9

# RESULTADOS SOBRE OSTEOCALCINA





## 9. RESULTADOS SOBRE OSTEOCALCINA

### **9.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DE LA OC**

Se clasificaron a los pacientes en función de los cuartiles en los que se dividió la OC. Se eligió como punto de corte, el percentil 75 (P75) que fue de 11,35 ng/ml.

#### **9.1.1. Edad**

La edad media de los pacientes con niveles de OC por debajo de P75 (n=113) fue de  $46,8 \pm 14,5$  años y la de los pacientes por encima de P75 fue de  $39 \pm 17,5$  años, siendo esta diferencia significativa;  $p=0,005$ .

#### **9.1.2. Sexo**

Los varones presentaron una mediana de OC 9,1 (7,8-40) ng/ml con una media de  $12,4 \pm 8,8$  ng/ml (figura 88). Las mujeres presentaron una mediana de 8,03 (6,2-16,7) y una media de  $9,03 \pm 4,07$  ng/ml (figura 89), siendo esta diferencia significativa;  $p=0,03$ .

Al clasificar según el nivel de osteocalcina, en el grupo con niveles de OC por debajo de P75 había un 17,7% (20 casos) de varones frente al 31,1% (14 casos) del grupo por encima de P75.

En el caso de las mujeres constituían un 82,3% (93 casos) con un percentil por debajo de P75, mientras que el 68,9% (31 casos) estaba por encima de P75, sin que existiesen diferencias entre ambos grupos por sexo.



## 9.-RESULTADOS SOBRE OSTEOCALCINA

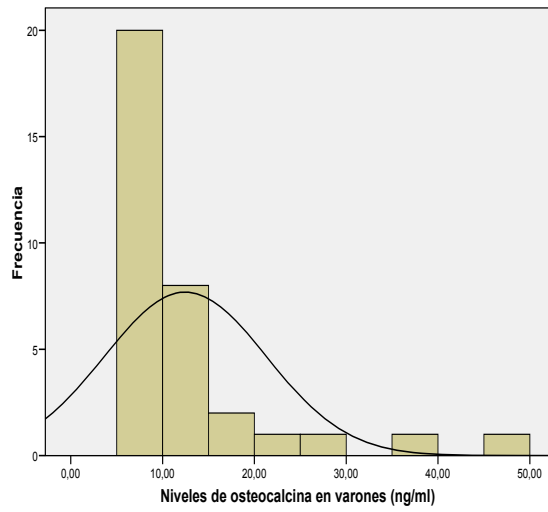


Figura 88 - Niveles de osteocalcina en varones. Histograma de frecuencias.

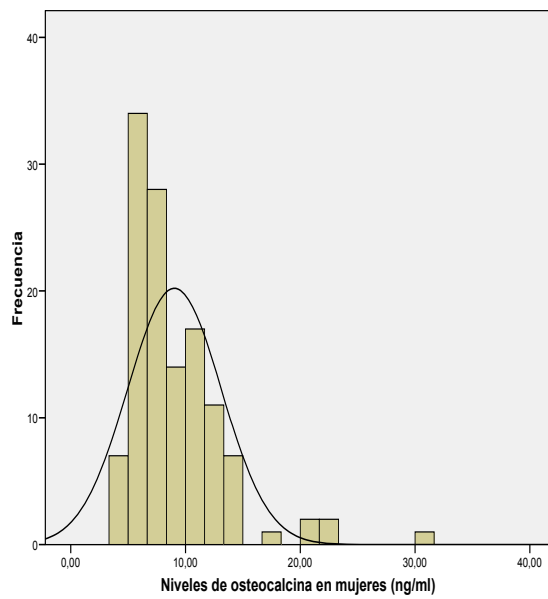


Figura 89 - Niveles de osteocalcina en mujeres. Histograma de frecuencias.



### 9.1.3. Tabaco

Entre los sujetos con OC por debajo del P75 fumaban el 15,5% (17/110 casos), mientras que aquellos cuya OC estaba por encima de P75, fumaban el 20,9% (9/43casos), sin que existan diferencias entre ambos grupos.

### 9.1.4. Alcohol

No se obtuvieron diferencias entre el número de individuos que bebían alcohol por debajo del P75 que fue del 10,1% (10/99 casos) y el grupo por encima de P75 que fue del 16,7% (6/36 casos). Al tipificar el tipo de bebidas consumidas, los sujetos con OC por debajo de P75 consumían alcohol de alta graduación con 2 casos (1,9%), vino con 5 casos (4,8%), cerveza con 3 casos (2,9%) y 0 (0%) para otras bebidas, frente al grupo por encima de P75 con 1 (2,6%), 1 (2,6%), 1 (2,6%) y 3 (7,9%), respectivamente, sin encontrarse diferencias.

### 9.1.5. Ejercicio físico

No se encontraron diferencias en la realización del ejercicio entre ambos grupos. Los sujetos con niveles más bajos de OC realizaban algún ejercicio el 34,6% (37/107) y el 65,4% (70/107) no lo realizaban y aquellos con niveles más elevados, realizaban algún ejercicio en el 39% (16/41) de los sujetos, mientras que el 61% (25/41) no hacía nada.



## 9.2. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DE LA OC

### 9.2.1. Peso, talla e IMC

#### 9.2.1.1. **Peso**

El peso en los individuos con niveles de OC por debajo de P75 (n=111) presentó una media de  $94,8 \pm 20,3$  Kg. La media de los sujetos por encima de P75 (n=45) fue de  $90,3 \pm 17,8$  Kg, sin que se encontrasen diferencias (tabla 87).

#### 9.2.1.2. **Talla**

La talla media en los sujetos con OC más elevada (n=113) fue  $1,60 \pm 0,08$  m. No mostró diferencias respecto al otro grupo (n=45), donde se observaron valores medios de  $1,63 \pm 0,1$  m (tabla 87).

#### 9.2.1.3. **Índice de masa corporal**

El índice de masa corporal (IMC) en el grupo por debajo de P75 tenían una media de  $36,8 \pm 7,2$  kg/m<sup>2</sup>, valor que se sitúa entre los definidos para obesidad tipo II según la clasificación de la SEEDO y de la OMS y la media del grupo por encima de P75 fue de  $33,8 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>, que se corresponde con la definición de obesidad tipo I de ambas clasificaciones. Esta diferencia entre ambos grupos fue significativa,  $p=0,001$  (tabla 88).

Niveles de Osteocalcina	P < 75	P ≥ 75	P
Peso (Kg)	$94,8 \pm 20,3$	$90,3 \pm 17,8$	NS <sup>a</sup>
Talla (m)	$1,61 \pm 0,09$	$1,63 \pm 0,1$	NS
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	$36,8 \pm 7,2$	$33,8 \pm 5,3$	0,01

Tabla 88 - Peso, talla e IMC: Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.



#### 9.2.1.4. Clasificación según la SEEDO

Según la clasificación de la SEEDO, en el grupo por debajo de P75, el 3,5% de la población (4 casos) tenía sobrepeso grado I y el 11,5% (13 casos) sobrepeso grado II (preobesidad). El 30,1% (34 casos) obesidad de tipo I, el 31% (35 casos) obesidad tipo II, el 18,6% (21 casos) obesidad tipo III (mórbida) y por último, el 5,3% (6 casos) obesidad tipo IV (extrema). En el otro grupo se presentaron los siguientes porcentajes 4,4% (2 casos), 20% (9 casos), 44,4% (20 casos), 15,6% (7 casos), 15,6% (7 casos) y 0% (0 casos), para el sobrepeso I, II y para las obesidades tipo I, II, III y IV, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas, pero sí una cierta tendencia,  $p=0,054$  (tabla 89).

Niveles de Osteocalcina	P < 75	P ≥ 75	p
Sobrepeso grado I	4 (3,5%)	2 (4,4%)	NS <sup>a</sup>
Sobrepeso grado II (preobesidad)	13 (11,5%)	9 (20%)	
Obesidad de tipo I	34 (30,1%)	20 (44,4%)	
Obesidad de tipo II	35 (31%)	7 (15,6%)	
Obesidad tipo III (mórbida)	21 (18,6%)	7 (15,6%)	
Obesidad tipo IV (extrema)	6 (5,3%)	0 (0%)	

Tabla 89 - Clasificación SEEDO: Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup>NS: no significativo.



9.2.1.5. Clasificación según la OMS

Al aplicar los criterios de los OMS en el grupo por debajo del P75, el 15% (17 casos) presentaban preobesidad, el 30,1% (34 casos) obesidad clase I, el 31% (35 casos) obesidad clase II y el 23,9% (27 casos) obesidad clase III mientras que el grupo por encima de P75 tenían porcentajes de 24,4%, 44,4%, 15,6% y 15,6%, respectivamente. Los sujetos con niveles más bajos de OC presentan más sobrepeso y obesidad clase I y en los que tienen niveles más elevados de OC, la obesidad clase II y III es más prevalente, siendo estas diferencias no significativa (casi en el límite)  $p=0,054$  (tabla 90).

Niveles de Osteocalcina	P < 75	P ≥ 75	p
Preobesidad	17 (15%%)	11 (24,4%)	NS <sup>a</sup>
Obesidad de clase I	34 (30,1%)	20 (44,4%)	
Obesidad clase II	35 (31%%)	7 (15,6%, %)	
Obesidad clase III	27 (23,9%)	7 (15,6%, %)	

Tabla 90 - Clasificación OMS: Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup>NS: no significativo.

## **9.2.2. Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo**

### **9.2.2.1. Pliegue tricipital**

El pliegue del tríceps en los pacientes por debajo de P75 (n=110) presentó una media de  $33,1 \pm 7,8$  mm y en los sujetos por encima de P75 (n=45) fue de  $30,9 \pm 7,8$  mm, sin obtenerse diferencias (tabla 91).

### **9.2.2.2. Circunferencia braquial**

El valor medio de la circunferencia braquial en el grupo por debajo de P75 (n=111) fue de  $35,5 \pm 5,4$  cm, en el grupo por encima de P75 (n=44), fue de  $34,4 \pm 3,9$  cm, sin hallarse diferencias (tabla 91).

### **9.2.2.3. Circunferencia muscular del brazo**

La circunferencia muscular del brazo en los sujetos por debajo de P75 (n=108) fue significativamente superior al otro grupo (n=43), con una media de  $26,4 \pm 4,4$  cm, frente a  $24,9 \pm 3,02$  cm;  $p=0,022$  (tabla 91).

	<b>P &lt; 75</b>	<b>P ≥ 75</b>	<b>p</b>
<b>Pliegue tricipital (mm)</b>	$33,1 \pm 7,8$	$30,9 \pm 7,8$	NS <sup>a</sup>
<b>Circunferencia del brazo (cm)</b>	$35,5 \pm 5,4$	$34,4 \pm 3,9$	NS
<b>Circunferencia muscular del brazo (cm)</b>	$26,4 \pm 4,4$	$24,9 \pm 3,02$	0,022

Tabla 91 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo: Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup>NS: no significativo.



## 9.-RESULTADOS SOBRE OSTEOCALCINA

No se encontraron diferencias al clasificar los distintos pliegues según los percentiles de Alastrué y Frisancho entre los sujetos con SM y sin el (tabla 92 y 93).

Alastrué	Percentil	P < 75	P ≥ 75	p
Pliegue Tricipital	<95	58 (53,2%)	22 (50%)	NS <sup>a</sup>
	≥95	51 (46,8%)	22 (50%)	
Circunferencia del brazo	<95	20 (18,2%)	11 (25,6%)	NS
	≥95	90 (81,8%)	32 (74,4%)	
Circunferencia muscular del brazo	<95	27 (25%)	14 (33,3%)	NS
	≥95	81 (75%)	28 (66,7%)	

Tabla 92 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular según Alastrué. Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.

Frisancho	Percentil	P < 75	P ≥ 75	p
Pliegue Tricipital	<95	71 (65,1%)	25 (59,5%)	NS <sup>a</sup>
	≥95	38 (34,9%)	17 (40,5%)	
Circunferencia del brazo	<95	73 (66,4%)	31 (62,1%)	NS
	≥95	37 (33,6%)	12 (27,9%)	
Circunferencia muscular del brazo	<95	82 (75,9%)	38 (90,5%)	0,03
	≥95	26 (24,1%)	4 (9,5%)	

Tabla 93 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular según Frisancho. Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.

### **9.2.3. Perímetro de cintura, perímetro de cadera e índice cintura-cadera**

#### **9.2.3.1. Perímetro de cintura**

La media del perímetro de la cintura en sujetos por debajo de P75 (n=109) fue de  $109,3 \pm 14,2$  cm y en los sujetos por encima de P75 (n=45) fue de  $105,7 \pm 13,4$  cm, sin encontrarse diferencias (tabla 94).

#### **9.2.3.2. Perímetro de cadera**

El perímetro de la cadera en sujetos por debajo de P75 (n=107) fue de  $119,5 \pm 11,4$  cm. En los sujetos por encima de P75 (n=45) fue de  $116,3 \pm 10,1$  cm. No se hallaron diferencias entre los dos grupos (tabla 94).

#### **9.2.3.3. Índice cintura-cadera**

El Índice cintura-cadera (ICC) fue igual en ambos grupos mostrando la misma media de  $0,90 \pm 0,07$  (tabla 94).

	<b>P &lt; 75</b>	<b>P ≥ 75</b>	<b>p</b>
<b>Cintura (cm)</b>	$109,3 \pm 14,2$	$105,7 \pm 13,4$	NS <sup>a</sup>
<b>Cadera (cm)</b>	$119,5 \pm 11,4$	$116,3 \pm 10,1$	NS
<b>ICC</b>	$0,90 \pm 0,07$	$0,90 \pm 0,07$	NS

Tabla 94 - Perímetro de cintura, cadera e índice Cintura-Cadera: Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.



### 9.3. IMPEDANCIOMETRÍA EN POBLACIÓN EN FUNCIÓN DE LA OC

A continuación, se muestran las variables correspondientes a la impedanciometría en relación con niveles de OC (tabla 95). Los sujetos con menores niveles de OC presentaron de forma significativa mayor masa grasa, en comparación con los sujetos con mayor OC. En el resto de parámetros no hubo diferencias.

Variable	P < 75	P ≥ 75	p
Resistencia (ohm)	494,4 ± 76,4	514,2 ± 77,03	NS <sup>a</sup>
Reactancia (ohm)	58,1 ± 8,5	59,9 ± 7,9	NS
Angulo de fase (°)	6,7 ± 0,8	6,7 ± 1,2	NS
Agua corporal total (L)	40,4 ± 9,6	41 ± 10,2	NS
Agua extracelular (L)	18,1 ± 3,6	17,8 ± 3,4	NS
Agua intracelular (L)	22,4 ± 6,4	23,2 ± 6,87,1	NS
Masa libre de grasa (Kg)	51,3 ± 14,2	53,8 ± 16,02	NS
Masa grasa (Kg)	42,8 ± 14,5	36,2 ± 9,8	0,001
Masa muscular (Kg)	32,1 ± 9,2	33,4 ± 9,8	NS
Gasto metabólico basal (Kcal)	1455,8 ± 197,6	1475,3 ± 223,8	NS
Calorimetría indirecta basal (Kcal)	2289,2 ± 724,5	2372,6 ± 747,5	NS

Tabla 95 - Impedanciometría: Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup>NS: no significativo.

## 9.4. RESULTADOS DE LA ENCUESTA NUTRICIONAL EN FUNCIÓN DE LA OC

### 9.4.1. Ingesta de macronutrientes

Los datos sobre macronutrientes se recogen en la tabla 96. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en el consumo de los diferentes macronutrientes ni en el cálculo de porcentaje de cada nutriente respecto a la energía total (tabla 97).

Macronutrientes	P < 75	P ≥ 75	p
Energía (Kcal)	1803,9 ± 600,08	1962,3 ± 824,3	NS <sup>a</sup>
Proteínas (g)	92,1 ± 26,8	94,7 ± 28,8	NS
Lípidos (g)	76,8 ± 38,7	85,8 ± 44,1	NS
Hidratos de carbono (g)	176,5 ± 67,1	198,5 ± 87,1	NS <sup>a</sup>
Fibra (g)	14,8 ± 6,6	15,2 ± 5,4	NS

Tabla 96 - Ingesta de macronutrientes. Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.

Distribución de la energía (%)	P < 75	P ≥ 75	p	Incumplimiento RAM (%)	P < 75	P ≥ 75	p
Proteínas (g)	21,1 ± 4,6	20,3 ± 4,5	NS <sup>a</sup>	Proteínas			
Hidratos de carbono (g)	39,5 ± 9,3	40,5 ± 7,5	NS	Hidratos de carbono	66 71,7%	29 74,4%	NS
Grasa (g)	37,4 ± 9,1	38,6 ± 8,2	NS	Grasas	53 57,6%	26 66,7%	NS

Tabla 97 - Encuesta nutricional: macronutrientes y RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes). Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.



**9.4.2. Ingesta de micronutrientes**

No se encontraron diferencias entre la ingesta media de calcio en pacientes con OC por debajo de P75 que fue de  $965,7 \pm 381,2$  mg y de vitamina D con cifras de  $4,3 \pm 6,9$   $\mu$ g, frente a los valores de calcio y vitamina D en el grupo con OC por encima de P75 que fueron de  $976,8 \pm 439,1$  mg y  $4,4 \pm 4,8$   $\mu$ g, respectivamente. No se encontraron diferencias en cuanto al grado de cumplimiento en función de los percentiles (tabla 98 y 99).

RDI Calcio	P < 75	P $\geq$ 75	Incumplimiento RAM n (%)	p
No cumple RDI	61 (66,3%)	25 (64,1%)	86 (65,6%)	NS <sup>a</sup>
Cumple RDI	31 (33,7%)	14 (35,9%)	45 (34,4%)	

Tabla 98 - Encuesta nutricional. Ingesta de calcio e incumplimiento del RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes). Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup>NS: no significativo.

RDI Vitamina D	P < 75	P $\geq$ 75	Incumplimiento RAM n (%)	p
No cumple RDI	74 (80,4%)	28 (71,8%)	102 (77,9%)	NS <sup>a</sup>
Cumple RDI	18 (19,6%)	11 (28,2%)	29 (22,1%)	

Tabla 99 - Encuesta nutricional. Ingesta vitamina D e incumplimiento del RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes). Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup>NS: no significativo.



## 9.5. ANÁLISIS BIOQUÍMICO EN FUNCIÓN DE LA OC

### 9.5.1. Bioquímica general

Los sujetos con niveles más altos de OC presentaban de forma significativa valores superiores de creatinina, fosfatasa alcalina y niveles más bajos de PCR (tabla 100).

Bioquímica	P < 75	P ≥ 75	p
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	2,2 ± 0,6	2,3 ± 0,6	NS <sup>a</sup>
Urea (mg/dL)	36,4 ± 9,5	35,4 ± 7,2	NS
Creatinina (mg/dL)	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,003
Ácido Úrico (mg/dL)	5,3 ± 1,2	5,5 ± 1,4	NS
Proteínas totales (g/dL)	7,4 ± 0,4	7,5 ± 0,4	NS
GOT basal (UI/L)	21,8 ± 8,07	22,7 ± 8,09	NS
GPT basal (UI/L)	26,9 ± 14,9	28,2 ± 20,2	NS
GGT basal (UI/L)	28,3 ± 25,9	26,1 ± 24,6	NS
Fosfatasa alcalina basal (UI/L)	70,9 ± 21,9	82,02 ± 26,6	0,009
Bilirrubina total basal (mg/dl)	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2	NS
PCR basal (mg/dl)	6,5 ± 6,7	3,5 ± 3,3	0,009
Colesterol basal (mg/dl)	203,9 ± 36,1	201,5 ± 44,1	NS
LDL basal (mg/dl)	122,6 ± 31,6	125,5 ± 35,2	NS
Cortisol basal (ug/dl)	17,01 ± 6,8	15,3 ± 5,8	NS

Tabla 100 - Bioquímica general: Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.



9.5.2. Hormonas

No hubo diferencias entre el grupo con niveles más bajos y el grupo con niveles más altos de OC en las diferentes hormonas estudiadas (tabla 101).

Hormonas	P < 75	P ≥ 75	p
Osteocalcina	7,3 ± 1,7	15,8 ± 7,2	NS <sup>a</sup>
Adiponectina	43,04 ± 71,5	46,6 ± 113,1	NS
Insulina basal	18,04 ± 14,5	14,8 ± 6,6	NS
HOMA	4,8 ± 5,2	3,3 ± 1,5	NS
Leptina	96,4 ± 96,5	114,8 ± 90,4	NS
TNF-alfa	6,4 ± 4,6	5,3 ± 3,8	NS

Tabla 101 - Hormonas: Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.

## 9.6. FACTORES CONSTITUYENTES DEL SM EN FUNCIÓN DE LA OC

En cuanto a los componentes para el diagnóstico de Síndrome Metabólico los pacientes con niveles más bajos de OC, presentan cifras más elevadas de glucosa basal y tensión diastólica de forma significativa (tabla 102). Según los criterios de IDF de SM, hay mayor porcentaje de sujetos con glucosa alterada en el grupo de menor OC (tabla 103). No hay diferencias en el número de factores según los niveles de OC (tabla 104).

Parámetros de SM	Niveles de Osteocalcina		p
	P < 75	P ≥ 75	
Perímetro de cintura (cm)	109,3 ± 14,2	105,7 ± 13,4	NS <sup>a</sup>
Triglicéridos (mg/dl)	126,8 ± 84,8	124,7 ± 70,9	NS
cHDL (mg/dl)	54,2 ± 13,9	54 ± 12,9	NS
Glucosa basal (mg)	102,9 ± 19,6	93,4 ± 16,8	0,003
Tensión sistólica (mmHg)	129,7 ± 15,3	127,04 ± 14,7	NS
Tensión diastólica (mmHg)	83,4 ± 7,6	79,5 ± 10,2	0,001

Tabla 102 - Componentes del Síndrome Metabólico. Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.

Criterios de SM IDF (puntos de corte patológicos)	P < 75	P ≥ 75	p
Cintura basal	113 (100%)	44 (97,8%)	NS <sup>a</sup>
Triglicéridos basal	25 (22,3%)	12 (26,7%)	NS
cHDL basal	33 (30,6%)	10 (23,8%)	NS
Glucosa basal	50 (44,6%)	10 (22,7%)	0,01
Tensión arterial	68 (60,7%)	23 (52,3%)	NS
Tensión sistólica basal	56 (50%)	20 (45,5%)	NS
Tensión diastólica basal	51 (46,4%)	15 (34,1%)	NS

Tabla 103 - Criterios patológicos IDF. Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.



## 9.-RESULTADOS SOBRE OSTEOCALCINA

<b>Crterios IDF</b>	<b>P &lt; 75</b>	<b>P ≥ 75</b>	<b>p</b>
<b>Ninguno</b>	20,4% (23)	26,7% (12)	<b>NS<sup>a</sup></b>
<b>1 factor de riesgo</b>	29,2% (33)	37,8% (17)	
<b>2 factores de riesgo</b>	29,2% (33)	22,2% (10)	
<b>3 factores de riesgo</b>	16,8% (19)	13,3% (6)	
<b>4 factores de riesgo</b>	4,4% (5)	0% (0)	

Tabla 104 - Número de factores de riesgo de SM. Diferencias por osteocalcina. <sup>a</sup> NS: no significativo.

## 9.7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Hemos realizado un análisis de regresión logística en el que hemos incluido diferentes variables estudiadas en el análisis bivariante, como variables independientes y tener síndrome metabólico, según los criterios de IDF, como variable dependiente. Las variables independientes categorizadas por cuartiles fueron osteocalcina, adiponectina, leptina y TNF-alfa. Se introdujo la variable glucosa y tensión arterial patológicos según la clasificación de IDF, así como la edad y el sexo. El resultado modelo obtenido es significativo con una  $p < 0,001$  y tiene una validez del 86,2%. Las variables que significativamente se asocian a SM fueron los niveles de glucosa y tensión arterial alterados según los criterios de IDF y el cuartil de TNF-alfa. Las variables con más peso fueron la glucosa y la tensión arterial con un Exp (B) de 42,2 y 40,3, respectivamente.

No hemos considerado otras variables como el perímetro abdominal ya que es una constante del SM u otros factores como perfil lípido, niveles de insulina o HOMA, que están muy relacionado con variables sí incluidas, como los niveles de glucosa (tabla 105).

Variables	Exp (B)	IC 95% para EXP (B)		Sig (p)
		Inferior	Superior	
Edad	0,497	0,153	1,612	NS <sup>a</sup>
Sexo	3,303	0,793	13,761	NS
TNF-alfa cuartil	6,456	1,793	23,248	0,004
Glucosa IDF	42,529	11,145	162,293	0,001
TA IDF	40,325	10,150	160,212	0,001
Adipo cuartil	0,468	0,133	1,646	NS
Leptina cuartil	1,614	0,473	5,504	NS
OC cuartil	1,180	0,348	3,995	NS

Tabla 105 - Análisis de regresión logística. <sup>a</sup> NS: no significativo.



10

DISCUSIÓN





## 10. DISCUSIÓN

A lo largo del último siglo en España, al igual que en otros países europeos, se han producido grandes cambios socioeconómicos, propiciados por la industrialización y la modernización de la economía, que ha tenido grandes implicaciones sociales. Esta profunda transformación social, se ha plasmado, entre otras cosas, en las condiciones de vida y costumbres.

Entre los determinantes de salud, se encuentran los factores socioeconómicos como el estilo de vida o el ambiente que rodea al individuo. Por eso, se consideran factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, entre otros, el sedentarismo, el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas ilícitas o una nutrición inadecuada (The European Health Report 2009).

En el contexto de esta modernización, estamos asistiendo a una pérdida del modelo de dieta mediterránea, que es sustituido por una dieta rica en grasas saturadas y azúcares, cuyo máximo exponente es la denominada comida rápida o fast food, que unido al creciente sedentarismo, ha propiciado un aumento progresivo de la prevalencia de la obesidad.

La obesidad es una enfermedad crónica que constituye un importante problema de salud pública. El aumento de prevalencia de la obesidad se relaciona estrechamente con el incremento en el riesgo de otras enfermedades crónicas como diabetes mellitus, enfermedades respiratorias, enfermedades digestivas, algunos tipos de cáncer y sobre todo con enfermedades cardiovasculares, pasando a ser considerado un factor de riesgo cardiovascular.

Es importante recalcar que la obesidad es un componente fundamental en el desarrollo de otra entidad clínica denominada síndrome metabólico, el cual, agrupa otra serie de alteraciones metabólicas y también aumenta el riesgo del desarrollo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes mellitus.



## 10.-DISCUSIÓN

La prevalencia del síndrome metabólico está incrementándose y está íntimamente relacionada con el aumento de la obesidad.

Un elemento fundamental en esta tesis, relacionado con lo expuesto anteriormente, es el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en una población con sobrepeso y obesidad.

Un factor de riesgo cardiovascular es cualquier situación cuya presencia en un individuo se asocia con una probabilidad aumentada de padecer una enfermedad vascular, mientras que el riesgo cardiovascular es la probabilidad que tiene una persona de presentar una enfermedad cardiovascular o coronaria en un período de tiempo determinado, que generalmente se fija en 5 o 10 años.

Clásicamente, los factores de riesgo cardiovascular se han dividido en factores de riesgo modificables y factores de riesgo no modificables. Entre los factores no modificables se encuentra el sexo (hombres de todas las edades y mujeres después de la menopausia), la edad (mayores de 45 años en varones y mayores de 55 años en mujeres) y la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura. Los factores de riesgo modificables o aquellos en los que la intervención terapéutica y/o de la modificación del estilo de vida, pueden prevenir o retardar la aparición de la enfermedad cardiovascular; son la dislipemia, la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión arterial, la resistencia insulínica, el tabaquismo o la diabetes mellitus (Pearson 1996).

Existen otras clasificaciones de los factores de riesgo cardiovascular, como la propuesta por Grundy (Grundy 1999). Esta clasificación distingue entre factores de riesgo cardiovascular causales, condicionales y predisponentes.

Los factores de riesgo cardiovascular causales son aquellos que se asocian más fuertemente a la enfermedad cardiovascular y los más frecuentes en la población. Entre estos se encuentran el tabaquismo, la hipertensión arterial, presentar unos niveles séricos de HDL-colesterol bajos, la hipercolesterolemia, la hiperglucemia y la edad avanzada.





Los factores de riesgo predisponentes constituyen un eslabón intermedio, ya que ejercen su acción, a través de factores de riesgos causales o condicionales. Estos factores de riesgo cardiovascular son la obesidad, el sedentarismo, sexo masculino, historia familiar de enfermedad coronaria prematura, características étnicas y factores psicosociales. Por último, los factores de riesgo condicionales son aquellos que se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular pero no existen evidencias definitivas de su papel causal, ya que su potencial aterogénico puede ser pequeño, en comparación con el de los factores de riesgo mayores y su frecuencia en la población puede que no sea suficientemente grande. Entre estos factores están la hipertrigliceridemia, hiperhomocisteinemia, factores protrombóticos y marcadores de inflamación, aunque estudios recientes demuestran el papel independiente de los triglicéridos para desencadenar, por sí solos, la enfermedad cardiovascular.

El objetivo de todo esto es identificar los factores de riesgo y sus asociaciones, para reducir la incidencia de eventos clínicos cardiovasculares primarios o secundarios, previniendo la discapacidad y la muerte prematura, mediante cambios en el estilo de vida y a través del control de los factores de riesgo cardiovascular.

El conocimiento y la clasificación de los factores de riesgo junto con el desarrollo de escalas o scores de riesgo, nos permiten reconocer a los pacientes con alto riesgo que requerirían una intervención más inmediata y podríamos modificar la intensidad de los esfuerzos terapéuticos, en función del riesgo total estimado. Esto ha hecho que en los últimos años se hayan elaborado numerosas guías para el manejo de los factores de riesgo individual.

Ante esta perspectiva, surge la necesidad de explorar las diferentes vías que puedan participar en la patogénesis de estos procesos, con la idea de poder desarrollar nuevos fármacos o proporcionar nuevas indicaciones a aquellos fármacos ya existentes.

En los últimos años, ha habido un gran avance en el descubrimiento de numerosas moléculas que parecen influir y conectar estas enfermedades. De entre ellas, destaca la osteocalcina, que es una hormona sintetizada por los osteoblastos, cuyo papel hemos querido determinar en esta tesis.



## 10.-DISCUSIÓN

La relación recíproca existente entre el hueso y el metabolismo energético, a través de la osteocalcina, ha permitido descubrir el papel del tejido óseo como un órgano endocrino y abre nuevos horizontes para el desarrollo de nuevas terapias que prevengan la aparición de la obesidad, la diabetes mellitus y la osteoporosis, recordándonos cómo nuestros órganos y sistemas están estrechamente vinculados, a través de numerosos mecanismos, muchos de los cuales están por determinar.

Esta tesis proporciona diferentes aportaciones importantes o novedosas:

- Por un lado, no existen prácticamente estudios que permitan determinar la prevalencia de síndrome metabólico en una población adulta con sobrepeso y obesidad. Revisando la literatura científica, nuestro estudio es el único realizado en España en población adulta. Existen varios estudios en nuestra población pediátrica, pero el resto de estudios son en adultos no obesos.

- Hemos querido analizar las características epidemiológicas, clínicas, antropométricas, analíticas, impedanciométricas, dietéticas y los factores de riesgo cardiovascular, de una población obesa y de una población con síndrome metabólico.

- Se han realizado pocos estudios a nivel mundial, que intenten establecer una relación entre sujetos con síndrome metabólico, como entidad global y la osteocalcina y, prácticamente, la mayoría de ellos se han realizado fuera de España.

- Hemos intentado determinar la relación de la osteocalcina con diferentes hormonas, en pacientes obesos, tanto con síndrome metabólico como sin síndrome metabólico y su asociación con numerosos factores de riesgo cardiovascular.

- Hemos querido descubrir la importancia de otras medidas antropométricas menos conocidas o utilizadas en la práctica clínica y establecer asociaciones, que en la actualidad están poco estudiadas, como son la relación de la bioimpedanciometría eléctrica o la ingesta de macronutrientes y micronutrientes con la osteocalcina.



- No hemos encontrado en la literatura ninguna publicación que abarcara todos los puntos de vista desde los que hemos analizado a esta población obesa. De hecho, en ciertos apartados ha sido difícil encontrar referencias bibliográficas que nos permitieran realizar una comparación con los resultados obtenidos por otros grupos investigadores. En este sentido, hemos englobado y descrito exhaustivamente numerosos aspectos diferentes y relevantes.



## 10.1. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA OBESIDAD

La etiología de la obesidad es multifactorial. Hay numerosos factores sociales, económicos, ambientales, conductuales y biológicos que actúan a lo largo de las diferentes etapas vitales, aumentando el riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Podemos clasificar estos factores como modificables y no modificables. Dentro de los factores de riesgo no modificables se encuentran los factores biológicos: edad, sexo, etnia, factores genéticos y familiares. En cuanto a los factores modificables, se encuentran los factores conductuales como el consumo de tabaco o alcohol, una dieta inapropiada, el sedentarismo, la depresión o estrés, además de otras enfermedades asociadas. Los factores sociales o ambientales también son importantes, como el estatus social, las condiciones económicas y laborales, el nivel educativo, el acceso a servicios de salud, la lactancia materna o la paridad.

En nuestra muestra se determinaron la edad, el sexo, el consumo de alcohol y tabaco y la actividad física.

### 10.1.1. Edad

La edad media de nuestra muestra fue de  $44,5 \pm 15,8$  años. El-Hazmi detalla en su estudio realizado en una población saudí, como la mayor prevalencia de obesidad se encuentra en el grupo de edad comprendido entre los 40-50 años (El-Hazmi 2002). Datos similares se encuentran en varios de los estudios más importantes realizados en población española, tal y como detallamos más adelante, coincidiendo, todos ellos, en que la obesidad y el sobrepeso, incrementan su prevalencia con la edad (Aranceta 2005; Rodríguez 2011; Aranceta 2001).

### **10.1.2. Sexo**

En nuestra muestra de sujetos con sobrepeso y obesidad, el 78,5% eran mujeres y el 21,5% varones. Hay resultados contradictorios en cuanto a las diferencias entre hombres y mujeres.

En el estudio de Wang los hombres presentaban más frecuentemente sobrepeso y obesidad (Wang 2007), mientras que en el estudio de Hedley que forma parte de la cohorte NHANES entre 1999-2002, la prevalencia de obesidad era mayor en las mujeres que en los varones (Hedley 2004).

Los datos de Ogden obtenidos en los años 2003-2004, también perteneciente a la cohorte del NHANES, no mostraron diferencias por sexo en adultos (Ogden 2006). Dentro de los estudios españoles, en el estudio de Rodríguez no se encontraron diferencias por sexo ni tampoco en el de Aranceta (Rodríguez 2011; Aranceta 2003).

### **10.1.3. Consumo de tabaco**

Respecto al consumo de tabaco, los pacientes que fumaban fueron el 17% y los que no fumaban el 83%, sin encontrarse diferencias por sexo, aunque sí fumaban significativamente más los mayores de 45 años.

Se han encontrado también resultados contradictorios en cuanto al consumo del tabaco y el IMC. La asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de un IMC bajo se ha documentado en varios estudios (Pednekar 2006).

En el estudio de la OMS (MONICA, del inglés, Monitory Cardiovascular Diseases) se apunta que los fumadores regulares tienen menos IMC, sobre todo las mujeres, que los que nunca han fumado significativamente (Molarius 1997). En los varones, la asociación entre la delgadez y el tabaquismo, es menos llamativa en poblaciones donde hay una menor proporción de fumadores regulares y una alta proporción de ex fumadores.

El descenso del IMC puede ser debido al efecto del tabaco mientras que el ligero aumento del IMC en ex fumadores importantes, puede estar relacionado con la duración del tabaquismo, aunque la razón de este hecho no es clara.



La relación entre el tabaco y la obesidad no se conoce bien. Se piensa que la nicotina aumenta el gasto energético o puede reducir el apetito lo que explica el IMC bajo, en comparación con los no fumadores y explica por qué al cesar este hábito se produce un aumento de peso. Sin embargo, en diferentes publicaciones, se ha visto que los fumadores importantes ganan más peso que los fumadores ligeros (Shimokata 1989; John 2005; Chiolero 2007 y 2008).

Finalmente, hay una evidencia creciente y es que el tabaquismo aumenta la distribución corporal de la grasa asociándose con obesidad central e insulino resistencia (Chiolero 2008). Los fumadores tienen más perímetro abdominal y menor circunferencia de la cadera. El perímetro o la ratio cintura cadera, que es un indicador de tejido visceral, es mayor en fumadores y parece que hay una relación dosis-respuesta y está relacionada con el consumo de paquetes al año (Shimokata 1989; Canoy 2005).

Una explicación puede ser que los fumadores más importantes tengan estilos de vida que favorezcan la ganancia de peso, como una actividad física disminuida, una dieta inadecuada o un mayor consumo de alcohol. Otro posible mecanismo es que los fumadores tienen más cortisol y un mayor estímulo del SNS. Los varones sanos fumadores crónicos tienen niveles elevados de insulina plasmática, independientemente de otros factores como la sensibilidad insulínica. El uso prolongado de los chicles de nicotina también se asocia a hiperinsulinemia y resistencia insulínica.

### **10.1.4. Consumo de alcohol**

El porcentaje de sujetos de nuestro estudio consumidores de alcohol fue del 11,9% y aunque no se encontraron diferencias por sexo y edad, había una tendencia de mayor consumo en el grupo de varones.

No se ha encontrado una relación causal clara entre el consumo de alcohol y la obesidad, sin embargo, se ha visto la existencia de una asociación entre ambas, influidas por el tipo de bebida alcohólica ingerida, la actividad física, así como el sexo, la edad, el IMC o la genética.

El papel del alcohol puede ser estudiado en tres vertientes: epidemiológica (ingesta y peso), fisiopatológica (alcohol y regulación de apetito) y metabólica (efecto del alcohol en el gasto energético y en la oxidación).



El alcohol es una fuente de gran aporte energético, ocupando el segundo lugar después de las grasas, de manera que 1g de alcohol produce 7 Kcal y supone hasta un 10% de las calorías en los sujetos bebedores habituales y se añaden a la ingesta energética aportada por las grasas, proteínas y carbohidratos de la comida (Gatineau 2012).

Existe una paradoja entre el aumento de la ingesta energética inducida por el alcohol y la correlación no clara entre este y el IMC, lo que lleva a pensar que el alcohol tiene un valor biológico bajo, hipótesis que no ha podido ser confirmada. La termogénesis inducida por alcohol es menor que la inducida por las proteínas y es mayor que la de los lípidos y carbohidratos.

Hay distintos estudios que muestran una relación positiva, negativa o no encuentran relación, entre la ingesta de alcohol y el peso.

Wang realizó un estudio prospectivo de 19220 mujeres de más de 38 años que no presentaban DM, cáncer o enfermedades cardiovasculares. El IMC basal estaba en un rango normal (18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>). Se observó una relación inversa entre el consumo de alcohol y el peso ganado a lo largo del seguimiento de 13 años. Al comparar con las no bebedoras, las mujeres con peso normal que consumían cantidades de alcohol ligeras o moderadas ganaban menos peso y tenían menor riesgo de presentar sobrepeso u obesidad durante el seguimiento (Wang 2010).

Otros estudios confirman que la ingesta de alcohol reduce la oxidación grasa y favorece el balance positivo que conlleva obesidad, porque la energía del alcohol se usa con una eficiencia comparable a la de los carbohidratos y proteínas, por lo que no hay evidencias de que de la energía del etanol no juegue papel importante en la regulación de la energía (Jéquier 1999; Gatineau 2012).

Yeomans determina su efecto en el aumento del apetito y en el balance energético. Muestra que el alcohol se suma a la energía aportada por otros nutrientes y su consumo antes de las comidas aumenta la ingesta de estas (Yeomans 2010).



## 10.-DISCUSIÓN

Suter observó que el consumo de alcohol suprimía la oxidación lipídica y aumentaba el balance positivo, siendo este efecto más pronunciado en sujetos con sobrepeso y obesidad. La grasa no oxidada se depositaba en el área abdominal en los consumidores importantes y no era una fuente de energía disponible por la inducción del sistema microsomal etanol oxidante (MEOS) (Suter 2005).

Datos epidemiológicos y experimentales sugieren que la energía del alcohol cuenta más en consumidores moderados no diarios que en consumidores moderados diarios o severos (1-4 bebidas/día en mujeres y 2-5/día en varones) y aún más en sujetos con sobrepeso y obesidad.

Por lo tanto, el efecto final depende de factores genéticos, la frecuencia de consumo, el tipo de bebida y la cantidad ingerida. Sin embargo, aunque estos resultados sugieren que el alcohol es un factor de riesgo para la obesidad, otros estudios sugieren que el consumo moderado puede ser un factor protector en mujeres y, al contrario, ingestas elevadas en ausencia de dependencia (“borrachera”) puede ser un factor de riesgo.

### **10.1.5. Ejercicio físico**

En nuestra muestra, el porcentaje de pacientes que no realizan ninguna actividad física es bastante elevado, el 64,2% frente al 35,8%, sin que existan diferencias por sexo o edad.

Diferentes estudios han mostrado el carácter predictor de obesidad, de la falta de ejercicio, favorecido por el aumento del número de horas sentados en el trabajo o la modernización de las actividades diarias, como la aparición de electrodomésticos, que han hecho que ocupaciones cotidianas que hace décadas eran muy activas, ahora no lo sean, encontrándose una relación inversa entra la actividad física y el IMC y una relación directa del IMC con el tiempo que pasa el sujeto sentado (Martínez-González 1999).





Esto puede explicarse porque el gasto energético influye en la composición corporal y en el peso, a través de cambios en el metabolismo basal, en el efecto termogénico de los alimentos, donde los diferentes sustratos energéticos impactan de distinta manera en el metabolismo, en el apetito y el sistema nervioso simpático y, por último, a través de la demanda energética propia de la actividad física.

La alteración de cualquiera de estos procesos influye en la ganancia de peso. Los últimos datos ahondan en la importancia de la interacción ambiente-genotipo, es decir, el aumento de la obesidad no solo se debe a una susceptibilidad genético-metabólica, sino también a la dieta y a la actividad física.



## 10.2. SITUACIÓN ANTROPOMÉTRICA

La antropometría es un elemento clave en el establecimiento del estado nutricional que refleja el estado de salud general a lo largo del tiempo, así como su estado de reservas tanto proteicas como calóricas (Mataix 2002).

En adultos, estas medidas se usan para valorar salud, el riesgo de enfermedad y los cambios de composición que ocurren a lo largo de toda la vida adulta. La valoración del estado nutricional, a través de indicadores antropométricos es importante para la localización, evaluación y seguimiento de grupos de riesgo con deficiencias y excesos dietéticos, que pueden ser factores de riesgo de muchas enfermedades crónicas.

### 10.2.1. Peso, talla e índice de masa corporal

El peso y la talla son parámetros básicos en antropometría. En nuestro estudio, los varones presentaron valores de peso y talla superior al de las mujeres, sin embargo, al calcular el IMC utilizando ambos parámetros, no se encontraron diferencias entre ambos sexos.

Los sujetos más mayores presentaban una talla menor que el grupo de menor edad, acompañado de un valor del IMC más alto.

Estos resultados coinciden con los mostrados en estudios, donde se observa que el peso y la talla son más elevados en varones, así como el perímetro abdominal y todos los parámetros que dependen de ellos, como el IMC y la ratio cintura/altura, mientras que el porcentaje de grasa corporal predomina en las mujeres (Rodríguez 2011).

Perissinotto realizó un estudio en sujetos entre 65-84 años para determinar las diferencias por sexo y edad en los parámetros antropométricos. Los hombres eran más altos en todas las categorías de edad. El peso y la talla, con el paso del tiempo, mostraban una tendencia a descender en ambos sexos.



La talla disminuía en los grupos de mayor edad, 2-3 cm/década (Perissinotto 2002) o hasta 4-5 cm en 2 años, sobre todo entre los 70-95 años, en ambos sexos (Dey 1999). La causa que puede justificar esto, es el estrechamiento de los discos intervertebrales y la deformidad de la columna con la edad. Sorkin ratifica este hecho y muestra que las mujeres pierden más rápidamente altura, pudiendo deberse a un menor número en el tamaño muestral o a diferencias étnicas o dietéticas (Sorkin 1999).

El IMC era significativamente mayor en las mujeres que en los varones y era menor en los grupos de mayor edad, en ambos sexos, mostrando un descenso de una unidad cada dos décadas. Tanto Perissinotto como Dey mostraron una asociación negativa entre el peso y la edad, en ambos sexos.

La pérdida de altura con la edad, hace que aumente aparentemente la obesidad, a través de un incremento del IMC, sin embargo, el descenso tanto en la altura como en el peso, con el paso del tiempo, hace que el IMC se vea menos afectado (Dey 1999). No obstante, aumenta también el porcentaje de grasa corporal con la edad, mientras que la pérdida de masa muscular y masa no grasa con el consecuente descenso de peso, hace parecer que son menos obesos de los que realmente son, por eso, la interpretación del IMC con la edad es muy complejo.

Las diferencias observadas entre sexos en la composición corporal, como la estatura o adiposidad, se deben, fundamentalmente, a la acción de las hormonas sexuales esteroideas. Este dimorfismo sexual se evidencia desde el estado fetal aunque se manifiesta en la pubertad, manteniéndose a lo largo de la vida.

Los varones presentan mayor talla, masa no grasa, masa mineral y menor masa grasa que las mujeres. Además, tienen mayor masa muscular en los brazos, huesos más largos y fuertes y menor grasa en las extremidades, aunque presentan un grado similar de obesidad central. Las mujeres, en cambio, tienen mayor tejido adiposo periférico. Tras la menopausia y con el aumento de edad, estas diferencias van desapareciendo por la pérdida de la acción de los estrógenos, adquiriendo una distribución androide (Rodríguez 2011; Wells 2007).



## 10.-DISCUSIÓN

Se han publicado diferentes estudios que hacen hincapié en la necesidad de considerar la edad, el sexo y la raza como factores fundamentales a la hora de determinar la prevalencia de la obesidad, a través de la utilización del IMC por su estrecha relación con el (Jackson 2002).

Para la clasificación antropométrica de los individuos estudiados se empleó la clasificación de la SEEDO de 2007 (Salas-Salvadó 2007) y de la OMS (World Health Organization 1995), basada en el IMC.

Según los datos obtenidos, la media poblacional fue de 35,9 Kg/m<sup>2</sup> y se incluyó dentro del rango definido para la obesidad tipo I tanto por la SEEDO como por la OMS. Al aplicar las dos escalas se observa que categorizan a los pacientes con obesidad o sobrepeso de la misma manera. En ambas, se observa que el número de sujetos con obesidad es de 130 y los que presentan sobrepeso son 28. En el caso de la OMS, establece un grado mayor de obesidad, denominado tipo IV o extrema, que no se observa en la de la SEEDO, mientras que esta última establece dos grados de sobrepeso tipo I y II que la OMS considera como una única entidad.

En nuestro estudio, se observa un mayor porcentaje de sobrepeso en mujeres, tanto por la clasificación de la OMS como la de la SEEDO, mientras que los varones presentan mayor porcentaje de obesidad, con excepción de la obesidad tipo III de la OMS, que predomina en el sexo femenino.

Estos datos no coinciden con los resultados obtenidos en estudios españoles como el DORICA (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular en España) (Aranceta 2005), donde la prevalencia de sobrepeso en la población entre 25-64 años que se estima en un 39,2%, es más elevada en el grupo de varones con un 46,4%, en comparación con el 32,9% del colectivo femenino, mientras que la obesidad es ligeramente superior, pero no significativa, en las mujeres con un 17,5% frente al 13,2 % de los varones.

En el estudio de Rodríguez-Rodríguez, la prevalencia de sobrepeso es del 34,2% siendo también mayor en varones con un 43,9%, mientras que en las mujeres es del 25,7%. La prevalencia de obesidad fue del 13,6% (11,2% de tipo I, 2,2% de tipo II y 0,2% de obesidad mórbida), sin existir diferencias entre SEXOS (Rodríguez-Rodríguez 2011).



Al estratificarlo en diferentes grupos de edad, nuestros datos sí coinciden en que los grupos de edad mayores de 45 años presentan mayor obesidad y sobrepeso en ambos sexos.

En nuestro estudio, los sujetos mayores de 45 años eran más obesos que los más jóvenes, ya que al utilizar las dos clasificaciones presentaban mayor porcentaje de obesidad III y IV (SEEDO) y tipo III (OMS) lo que se corresponde con un IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>. En los sujetos menores de 45 años predominaba la obesidad correspondiente con un IMC  $< 40$  Kg/m<sup>2</sup>.

Al comparar estos datos con los estudios publicados, se había descrito que en el grupo de mujeres, la prevalencia de sobrepeso era mayor en la franja de edad entre 50-60 años. El colectivo más joven correspondiente a 18-29 años, obtuvo cifras más bajas tanto para el sobrepeso como la obesidad. En los varones, también el sobrepeso y la obesidad se observaron en menor medida en la franja más joven, confirmando la existencia de una correlación positiva entre el IMC y la edad (Rodríguez 2011).

El IMC y la obesidad central aumentan con la edad, produciéndose la mayor elevación a partir de los 20-29 años y llegando a las cotas más altas en torno a los 50-60 años (Rodríguez 2011).

### **10.2.2. Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo**

En la región subcutánea se localiza uno de los mayores depósitos de grasa en humanos. El área grasa del brazo es representativa de la reserva de energía en forma de grasa, mientras que el área muscular constituye la reserva almacenada en forma de proteína.

Los pliegues cutáneos nos permiten valorar la grasa subcutánea de una zona determinada y hay evidencias de que la suma de varios pliegues obtenidos en diferentes sitios del cuerpo, da una buena medida de la grasa subcutánea total (Mataix 2002).

La medición del grosor de los pliegues de grasa subcutánea es una técnica incruenta, fácil de realizar y económica.



## 10.-DISCUSIÓN

Los valores obtenidos se interpretan en unas tablas de población sana con valores estándares, según percentiles por edad y sexo.

Para definir globalmente el estudio nutricional, se aplican las tablas de Alastrué y Vidal. No existe un valor ideal y ningún parámetro aislado es determinante, pero las medidas, habitualmente, se interpretan en las tablas de Alastrué, en relación con el percentil 50 de los sujetos sanos de la misma edad, que se toma como valor de referencia (Alastrué 1982).

Se puede categorizar a los sujetos tomando como referencia sus reservas a nivel muscular (área muscular del brazo) y a nivel graso (área grasa del brazo) de la siguiente manera: reserva proteica y calórica baja (riesgo de desnutrición):  $>$  percentil 5 y  $\leq$  percentil 10. Reserva proteica y calórica muy baja (desnutrición):  $\leq$  percentil 5. Reserva proteica y calórica normal:  $>$  percentil 10 y  $\leq$  percentil 90. Reserva proteica o calórica muy alta (obesidad): todo valor ubicado por encima del percentil 90 y percentil 95, respectivamente. De esta forma se identifican los problemas de malnutrición, por déficit o por exceso (Frisancho 1981).

El pliegue cutáneo del tríceps (PT), el más utilizado a nivel hospitalario, es un buen indicador de la masa grasa y de las reservas calóricas en forma de grasa (Frisancho 1981).

La circunferencia del brazo (CB), perímetro del brazo o perímetro braquial, refleja fundamentalmente el contenido muscular y se mide en el mismo lugar del brazo donde se realiza la medición del PT. Es un indicador de gasto crónico muscular y se usa en niños para predecir mortalidad.

Finalmente, la circunferencia muscular del brazo (CMB) refleja tanto la masa grasa como las reservas de proteína muscular y se calcula mediante una fórmula indirecta, a partir del PT y CB;  $CMB = CB - (PT \times 0,314)$  (Frisancho 1981).

La evaluación antropométrica del brazo se ha convertido en un procedimiento muy valioso en la determinación del estado nutricional en niños, jóvenes y adultos. En situaciones de déficit alimenticio se recurre a las reservas lipídicas y proteicas representadas por la grasa corporal y el tejido muscular esquelético.

En nuestra muestra no se encontraron diferencias por sexo o edad en los pliegues analizados.



Los valores del pliegue tricípital encontrados en varones fueron de  $31,2 \pm 8,6$  mm y en mujeres de  $32,8 \pm 7,6$  mm. El grupo menor de 45 años tenía  $32,9 \pm 7,2$  mm frente a  $32,1 \pm 8,4$  mm del grupo de mayor edad.

Estas cifras son muy superiores a las determinadas por McDowell, en todos los grupos de edad y en ambos sexos, donde los valores del pliegue tricípital en mujeres fueron los siguientes : 20-29 años:  $21,8 \pm 0,44$  mm, 30-39 años:  $24,3 \pm 0,54$  mm, 40-49 años:  $25,1 \pm 0,44$  mm, 50-59 años:  $25,6 \pm 0,36$  mm, 60-69 años:  $25,3 \pm 0,42$  mm, 70-79 años:  $23,2 \pm 0,41$  mm y por encima de 80 años:  $20,2 \pm 0,41$  mm.

En varones se obtuvieron los siguientes valores: 20-29 años:  $14,3 \pm 0,35$  mm, 30-39 años:  $14,7 \pm 0,28$  mm, 40-49 años:  $15,3 \pm 0,35$  mm, 50-59 años:  $15,1 \pm 0,41$  mm, 60-69 años:  $16,1 \pm 0,43$  mm, 70-79 años:  $15,6 \pm 0,33$  mm y por encima de 80 años:  $13,9 \pm 0,26$  mm (McDowell 2008).

Los valores oscilan según los estudios. En hombres se consideran normales PT de 11 mm y en mujeres de 21 mm (Manual de procedimientos 2002). En población anciana, Jiménez Sanz obtuvo en varones, valores de  $9,2 \pm 3,5$  mm y los compara con los de otras publicaciones (Jiménez Sanz 2002); González Hermoso obtuvo un PT de:  $7,9 \pm 3,5$  mm, Alastrué de  $10,4 \pm 3,91$  mm, Esquius: de 10,88 mm y Nutricia de  $18,1 \pm 6,9$  mm.

En mujeres, Jiménez Sanz obtuvo un PT de  $15,7 \pm 6,9$  mm; González Hermoso de  $12,9 \pm 6,7$  mm, Alastrué de  $16,44 \pm 7,33$  mm, Esquius de 16,46 mm y Nutricia de  $24,9 \pm 7,6$  mm (González Hermoso 1990; Alastrué 1993; Esquius 1993; Nutricia 1993).

En el estudio de Frisancho obtenido de la cohorte NHANES I, el percentil 50 para varones de 19-24,9 años era de 10 mm y para mujeres de 18 mm. En los varones de 25-54,9 años era de 12 mm y entre 55-74,9 años de 11 mm. En las mujeres de los 25-34,9 años era de 21 mm, aumentando 2 mm cada década, entre 55-64,9 años de 25 mm y 65-74,9 años de 24 mm (Frisancho 1981).

Nuestros valores son bastantes superiores a los del resto de estudios y las mujeres siempre presentan cifras superiores. También, se ha considerado que un sujeto tiene obesidad cuando presenta valores de este pliegue superior al percentil 90.



## 10.-DISCUSIÓN

La circunferencia del brazo en los varones era de  $36,3 \pm 4,3$  cm y en mujeres de  $34,9 \pm 5,2$  cm, encontrándose por encima de todos los valores establecidos por rangos de edad, en ambos sexos, por McDowell y Frisancho (McDowell 2008; Frisancho 1981).

Al tratarse de una población con sobrepeso y obesidad, nuestros sujetos presentan pliegues tricpitales más elevados por el acúmulo de grasa a expensas de una menor masa muscular.

McDowell publicó un estudio dónde se exponían todos los datos de referencia de medidas antropométricas para todos los rangos de edad de la población norteamericana, obtenida de la cohorte NHANES entre los años 2003-2006.

Respecto a la circunferencia o perímetro braquial en mujeres fue de: 20-29 años:  $30,3 \pm 0,33$  cm, 30-39 años:  $31,9 \pm 0,29$  cm, 40-49 años:  $32,7 \pm 0,28$  cm, 50-59 años:  $32,8 \pm 0,23$  cm, 60-69 años:  $33 \pm 0,20$  cm, 70-79 años:  $31,3 \pm 0,28$  cm y por encima de 80 años:  $29,2 \pm 0,23$  cm.

En varones fue de:  $33,7 \pm 0,23$  cm,  $34,6 \pm 0,17$  cm,  $35,1 \pm 0,20$  cm,  $34,2 \pm 0,20$  cm,  $34 \pm 0,23$  cm,  $32,5 \pm 0,19$  cm y  $29,2 \pm 0,15$  cm, respectivamente (McDowell 2008).

En el estudio de Frisancho obtenido de la cohorte NHANES I, el percentil 50 para varones de 19-24,9 años era de 30,8 cm y para mujeres de 27,3 cm. En los varones de los 25-34,9 años: 31,9 cm; 35-44,9 años: 32,6 cm; 45-54,9 años: 32,2 cm; 55-64,9 años: 31,7 cm; 65-74,9 años: 30,7 cm.

En las mujeres de los 25-34,9 años: 27,9 cm; 35-44,9 años: 28,6 cm; 45-54,9 años: 28,1 cm; 55-64,9 años: 27,8 cm y 65-74,9 años: 28,4 cm (Frisancho 1981).

En varones se han encontrado diversos valores en los diferentes estudios. González Hermoso presenta cifras de PB de  $27,5 \pm 2,6$  cm, Alastrué de  $24,9 \pm 3,03$  cm, Esquius de 23,87 cm, Nutricia de  $28,4 \pm 3,7$  cm y Jiménez-Sanz de  $27,1 \pm 2,6$  cm. En mujeres, González Hermoso obtiene valores de  $28 \pm 3,2$  cm, Alastrué de  $25,24 \pm 4,29$  cm, Esquius de 22,12 cm, Nutricia de  $28,7 \pm 3,8$  cm y Jiménez-Sanz de  $27,1 \pm 4,9$  cm. (González Hermoso 1990; Alastrué 1993; Esquius 1993; Nutricia 1993; Jiménez Sanz 2002).





Estos valores son inferiores a los nuestros pero se han medido en una población anciana, luego no se puede realizar una comparación adecuada.

En la circunferencia muscular del brazo se hallaron valores para varones de  $26,9 \pm 3,7$  cm y para mujeres de  $25,7 \pm 4,2$  cm.

Martín Moreno, describe valores muy similares de  $26,7 \pm 2,1$  cm en varones y ligeramente inferiores en mujeres de  $21,3 \pm 3,3$  cm (Martín 2003).

En la población anciana descrita por Jiménez-Sanz, los valores eran de  $24,09 \pm 21,5$  cm y  $21,9 \pm 3,9$  cm, respectivamente y eran similares al resto de autores que analiza en su estudio (Jiménez Sanz 2002).

Al clasificar en función de las dos tablas, observamos que Alastrué clasifica mayoritariamente a la población por encima del percentil 95 en el perímetro del brazo y la circunferencia muscular del brazo. En el pliegue tricípital, los valores son prácticamente similares, el 51,8% de los sujetos se encuentran por debajo del percentil 95 y el 48,2% por encima de este. Frisancho clasifica de forma mayoritaria a toda la población por debajo del percentil 95.

Este resultado podríamos considerarlo como esperado, ya que la población estudiada presenta un IMC considerado como obesidad, por lo que es lógico encontrar correspondencia con percentiles más elevados.

En nuestra muestra vemos que existen diferencias entre hombres y mujeres, en el pliegue tricípital y en la circunferencia muscular braquial, según la clasificación de Frisancho. Este hecho concuerda con lo esperado, ya que las propias tablas de referencia clasifican a la población en función del sexo.

Al estratificar por sexo, en el pliegue tricípital, tanto Alastrué como Frisancho sitúan a la mayoría de las mujeres por debajo del percentil 95 y a los varones por encima de este. Alastrué clasifica al 63,6% de las mujeres por debajo del percentil 95 y al 91,4% por encima del percentil 95. Según Frisancho, el 72,7% de varones está por encima del percentil 95 y un 71,3% de las mujeres, está por debajo de este percentil.



## 10.-DISCUSIÓN

Estos resultados coinciden con el hecho de que los varones presentan mayor obesidad que las mujeres, mientras que en estas predomina el sobrepeso.

En cuanto a la circunferencia muscular del brazo, solo se encuentran diferencias según Alastrué, que clasifica mayoritariamente a los varones por debajo del percentil 95 con un 58,8% y a las mujeres por encima del percentil 95 con un 81,9%.

En función de la edad, se encontraron que los sujetos más jóvenes presentaban en el pliegue tricípital, circunferencia o perímetro del brazo y circunferencia muscular del brazo, un mayor porcentaje por encima del percentil 95, según Alastrué. El grupo de mayor edad tenía un mayor porcentaje en estos tres parámetros en los percentiles por debajo de 95. No se observa ninguna diferencia al aplicar la clasificación de Frisancho.

Cada población tiene sus propias tablas de referencia antropométricas, ya que incluyen población de un área geográfica común, con hábitos nutricionales y características antropométricas similares.

Las tablas de Frisancho están realizadas a partir de los datos obtenidos de una gran población norteamericana y aunque son un referente mundial, difiere de la española, por lo que es recomendable utilizar tablas más representativas de nuestra población (Frisancho 1981). Las tablas de referencia antropométrica de Frisancho realizan estimaciones mediante fórmulas, no medidas concretas y establecen percentiles que clasifican a cada sujeto según su contenido en masa magra y en masa grasa (Frisancho 1981). Frisancho recomienda que la valoración del estado nutricional se realice en función de las áreas de grasa y de musculatura, mejor que directamente por medio de los pliegues cutáneos y de la circunferencia del brazo.

A la vista de los resultados, en los que al aplicar las tablas de Alastrué determina mayores diferencias por sexo y edad, quizás deberíamos decantarnos por esta última tabla para clasificar los pliegues.



Sin embargo, no podríamos concluir cuál sería la clasificación más adecuada, ya que no disponemos de una muestra aleatorizada y representativa de la población. La mayoría de estudios realizados se centra principalmente en la población infantil y adolescente, así como población muy envejecida, sin que existan muchos datos referentes a la población con edad media que es la que predomina en nuestro estudio.

No obtuvimos diferencias en los pliegues según el sexo y la edad. En el estudio de Perissinotto sí se encontró que el pliegue tricípital era significativamente mayor en mujeres y sus niveles se reducían con la edad en ambos sexos (Perissinotto 2002).

Esquiús analizó a 1034 sujetos ancianos que vivían en Manresa y determinó el peso, la edad, el pliegue tricípital, el pliegue subescapular y la circunferencia muscular entre otros. Los parámetros que determinaban la masa muscular fueron mayores en el varón, mientras que los que determinaban masa grasa fueron mayores en las mujeres.

En la población femenina, todos los valores antropométricos descendían con la edad a partir de los 65 años de forma significativa, mientras que en el varón no descendían: el pliegue tricípital, el perímetro abdominal, la longitud del húmero, el índice adiposo-muscular y el tanto por ciento de grasa obtenido a partir de los pliegues tricípital y abdominal. El tanto por ciento de grasa obtenido de la suma de dos o tres pliegues disminuía en el varón y aumentaba en las mujeres con la edad. En los varones, solo el pliegue subescapular disminuía con la edad.

En ambos sexos, el peso, la talla, la circunferencia, el perímetro muscular del brazo, el índice de masa corporal, el área grasa del brazo y el área muscular del brazo y su forma corregida, disminuyen con la edad.

Esto podía ser debido, a diferentes factores que influyen como el estado nutricional, la redistribución grasa o la compresibilidad de los pliegues, así como a factores metodológicos o a características étnicas y socioeconómicas (Esquiús 1993).



## 10.-DISCUSIÓN

Ortega, en una población madrileña anciana también observó que con la edad descendían la talla, el peso, los pliegues, las circunferencias y diámetros así como la masa grasa y la masa libre de grasa (Ortega 1992).

Dos Santos realizó un estudio en Brasil en donde encontró que había una correlación parcial entre el IMC y las medidas de adiposidad como pliegues cutáneos, circunferencia abdominal y área muscular del brazo. En sujetos mayores, la cintura y circunferencia del brazo se correlacionaban fuertemente con el IMC y este último era un buen indicador de IMC como medida adicional de nutrición (Dos Santos 2005).

La correlación entre el IMC y el pliegue tricípital y subscapular medidos en la cohorte NHANES I, mostró un rango de 0,61-0,76 indicando una buena correlación entre el IMC y las medidas de adiposidad (Frisancho 1982).

En el estudio Euronut realizado en 19 ciudades de Europa, se midieron el peso, la altura, los pliegues y circunferencias de 2332 sujetos ancianos. Se observó mayor peso y altura en varones y valores más altos del pliegue tricípital en mujeres, lo que sugería que tenían más tejido subcutáneo que los hombres y la ratio cintura cadera era menor en mujeres ancianas (De Groot 1991).

Hay un descenso de los valores con la edad. La explicación es que con el paso de tiempo, se pierde agua corporal total y tejido no graso y hay una mayor distribución central de la adiposidad que ocurre, inicialmente, en varones y posteriormente en mujeres, sobre todo tras la menopausia, reflejo de la pérdida de estrógenos. Los resultados referentes a los pliegues siguen mostrando una diferencia en función del género, que probablemente esté en relación, además de con factores hormonales, con la influencia de la alimentación y la actividad física.

El IMC, pliegue bicipital y circunferencia del brazo son predictores de resistencia insulínica en adultos con sobrepeso y obesidad (Gómez-García 2010).

El IMC y el índice cintura/cadera fueron los indicadores antropométricos con mayor correlación con el perfil lipídico, en ambos los sexos. Estos datos indican que el IMC y el ICC pueden ser considerados como factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (Oliveira 2010).

### **10.2.3. Perímetro abdominal, perímetro de cadera e índice cintura-cadera**

En la población adulta el índice cintura/cadera y el perímetro abdominal o de cintura se han utilizado como indicadores de adiposidad visceral ya que el IMC, aunque es un indicador de sobrepeso y obesidad, no permite medir directamente la grasa corporal ni la existencia de obesidad central, que es la que se asocia con un mayor riesgo cardiovascular.

El perímetro abdominal es un fuerte predictor de riesgo metabólico, independientemente del IMC y es un predictor independiente de adiposidad visceral (Janssen<sup>a</sup> 2002 y 2004). Esto supone que los sujetos con perímetro abdominal más elevado tienen más riesgo de HTA, dislipemia o SM, en comparación con los que tienen un perímetro normal, tras ajustar por numerosos factores confusores (Janssen<sup>b</sup> 2002).

El perímetro de cintura considerado como saludable para el hombre es menor de 94 cm y en nuestra población se obtuvo una media de  $116,8 \pm 10,9$  cm. En las mujeres, cuyo valor recomendable se encuentra por debajo de 80 cm, el valor medio que presentaron fue de  $105,8 \pm 13,8$  cm.

Nuestros resultados muestran que tanto hombres como mujeres, presentan cifras muy superiores al límite considerado como saludable. Los varones presentan significativamente cifras superiores de perímetro abdominal, así como los sujetos por encima de 45 años.

McDowell describió en su estudio de medidas de referencias antropométricas, los valores para el perímetro abdominal en mujeres, por grupos de edad fueron los siguientes: 20-29 años:  $88,2 \pm 0,90$  cm; 30-39 años:  $91,6 \pm 0,92$  cm; 40-49 años:  $95,2 \pm 0,75$  cm; 50-59 años:  $96,9 \pm 0,92$  cm; 60-69:  $98,6 \pm 0,62$  cm; 70-79 años:  $96,2 \pm 0,91$  cm y por encima de 80 años:  $94 \pm 0,72$  cm. En varones fue de  $93,8 \pm 0,80$  cm;  $98,2 \pm 0,63$  cm;  $102,9 \pm 0,66$  cm;  $103,9 \pm 0,69$  cm;  $106,7 \pm 0,74$  cm;  $105,4 \pm 0,73$  cm;  $105,4 \pm 0,73$  cm y  $100,4 \pm 0,38$  cm, respectivamente (McDowell 2008).

El índice cintura/cadera se correlaciona positivamente con el IMC y se asocia significativamente con riesgos metabólicos y eventos cardiovasculares encontrándose diferencias, en ambos sexos (Al-khazrajy 2010).



## 10.-DISCUSIÓN

Es mejor predictor de riesgo cardiovascular y mortalidad que el perímetro abdominal y que el IMC, porque determina obesidad central y en los jóvenes se utiliza para distinguir entre obesidad visceral y subcutánea (Welborn 2003).

Se ha propuesto que valores por encima del percentil 90, sean considerados como factores de riesgo para la salud. En diferentes estudios epidemiológicos han concretado que estos valores de riesgo son superiores a 1 para varones y a 0,90 para las mujeres (valores referidos al percentil 90) (Aranceta 2003).

En nuestra muestra nuestros sujetos mostraban valores por debajo de los considerados como valores de riesgo, aunque estaban muy próximos a ellos. Los varones tenían un ICC de  $0,98 \pm 0,05$  y las mujeres de  $0,88 \pm 0,66$ , siendo la diferencia entre ambos significativa.

Al clasificarlo por edad, los sujetos mayores de 45 años, presentaban cifras de  $0,93 \pm 0,06$  cm y los más jóvenes de  $0,88 \pm 0,07$  cm siendo, también, esta diferencia significativa.

Estos datos son consistentes con los obtenidos en la literatura revisada. Stevens hace una revisión de los diferentes estudios que analizan esto y llega a la conclusión de que hay amplias diferencias en la composición corporal entre hombres y mujeres. En ambos, el perímetro abdominal e índice cintura/cadera aumentan con la edad, en parte debido a un aumento de peso, pero el incremento es mayor que el predicho por el IMC solo y el aumento del perímetro abdominal se observa con la edad, en ausencia de ganancia de peso. Por tanto, la edad se asocia positivamente con un aumento de tejido visceral, independientemente del sexo y el perímetro abdominal se erige como un fuerte predictor tanto del tejido subcutáneo como del visceral (Stevens 2009).

Los hombres tienen una distribución de la grasa más central y presentan con el aumento de peso, mayor perímetro abdominal que las mujeres. Aunque existen resultados contradictorios, el aumento del tejido visceral relacionado con la edad, es mayor en los hombres. Las mujeres, tras la menopausia, alcanzan una tasa similar a los varones e incluso, para un perímetro abdominal determinado, tienen más tejido adiposo subcutáneo que estos.



Kuk mostró que para un perímetro abdominal dado, la distribución total abdominal variaba según el género. Las mujeres tenían más tejido subcutáneo, independientemente de la edad y, en contra de otras publicaciones, los varones tenían más tejido visceral, observándose una gran influencia por la edad y la menopausia, lo que sugiere que la distribución para un perímetro dado, cambia con la edad y el sexo (Kuk 2005).

Se observan diferencias en el perímetro abdominal en ambos sexos, en todos los rangos de edad y niveles de grasa. Por eso, estaría justificado establecer puntos de corte por edad, pero empeoraría uno de los puntos fuertes del perímetro que es la simplicidad.

En el estudio de Perissinotto, el perímetro abdominal no era diferente según el sexo y descendía con la edad, significativamente, solo en varones. En cuanto al perímetro de cadera, era significativamente mayor en mujeres que en varones, reflejando un mayor depósito glúteo subcutáneo en mujeres y descendía significativamente con la edad, en ambos sexos.

El valor medio del ratio cintura/cadera era mayor en varones y mostraba un descenso significativo con la edad, mientras que en las mujeres ligeramente aumentaba con la edad (Perissinotto 2002).

En conclusión, la edad se asociaba inversamente con casi todos los parámetros, en ambos sexos, salvo el perímetro abdominal en mujeres. Los valores medios de todas las variables diferían significativamente por sexos, salvo el perímetro abdominal. El peso, la altura y el ratio cintura/cadera era mayor en varones y el IMC, el perímetro de cadera o el pliegue tricótipal era mayor en las mujeres.



### 10.3. IMPEDANCIOMETRÍA EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD

El análisis por impedancia bioeléctrica proporciona una estimación de la composición corporal (agua corporal total, masa no grasa, masa grasa y porcentaje de agua extracelular), lo que tiene gran interés clínico ya que suministra más información que el índice de masa corporal y otros valores antropométricos, como indicador de obesidad tanto en sanos como enfermos.

El análisis de la composición corporal mediante el método no invasivo de la impedanciometría (AIB) fue introducido por Hoffer en 1969 (Hoffer 1969) y desde entonces se ha ido empleando progresivamente para explorar el estado nutricional, de hidratación y composición corporal de pacientes con endocrinopatías, VIH o nefrópatas, en concreto en diálisis.

Es una herramienta prometedora para evaluar la composición corporal y es un método rápido, reproducible y no invasivo.

La composición corporal varía entre individuos en relación con el sexo, la edad y la raza, por lo que es importante la investigación epidemiológica para la introducción de valores de referencia de sus parámetros en distintos ámbitos, lo que permite el análisis comparativo de diversas situaciones en las que la composición corporal pueda ser anómala, como es el caso de la infección por VIH y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (Gómez Sáez 2000).

En este trabajo realizado por Gómez Sáez, se obtienen valores de referencia de bioimpedanciometría para la población española (Gómez Sáez 2000). Existen pocos estudios en la literatura que describan la situación corporal utilizando impedanciometría, lo que hace difícil comparar nuestros datos.

La masa grasa es el gran reservorio energético que se utiliza como fuente de energía en casos de emergencia, como el ayuno. Los valores normales deben ser del 15 al 20% del peso corporal en hombres y del 25 al 30% en mujeres.

Su aumento indica obesidad y su disminución, malnutrición calórica. Las causas más frecuentes de esta última son la anorexia y los vómitos. También, podemos calcular la masa magra o grasa con la siguiente fórmula (Gorbach 1993): Masa grasa= peso corporal-masa magra o libre de grasa.



La masa grasa de los varones era de  $31,7 \pm 8,5$  Kg y la de las mujeres de  $42,1 \pm 15,6$  Kg, siendo esta diferencia significativa. Al calcular la fórmula de Gorbach se obtendría 32,2 Kg y 44,1 Kg, respectivamente, valores muy similares a los obtenidos por bioimpedanciometría. Estos resultados suponen que el porcentaje de grasa respecto al peso corporal sería de un 30% para el colectivo masculino y de un 47% para el colectivo femenino.

En cuanto a la masa magra o libre de grasa (proteínas, agua y minerales) constituiría el resto del porcentaje del peso corporal, es decir, aproximadamente un 75% del peso. Está compuesta, a su vez, por la masa celular corporal y el líquido extracelular.

Los varones presentaron valores de  $75 \pm 10,6$  Kg y las mujeres de  $45,6 \pm 7,7$  Kg. En nuestra muestra las cifras son más bajas de lo que se consideran normales. Teniendo en cuenta que constituyen aproximadamente un 75% del peso corporal, a nuestros varones les correspondería tener una masa libre de grasa de 80,4 kg y a las mujeres de 67,2 kg.

Las cifras de masa grasa son muy elevadas y las de masa libre de grasa son bajas. Esto es lógico ya que se trata de una población con sobrepeso y obesidad y destaca un mayor porcentaje de grasa en el grupo femenino, tal y como se ha descrito en los estudios.

El agua corporal total supone un 60% del peso corporal en los varones y entre un 50-55% en las mujeres. Está formada por el agua intracelular, que forma parte de la masa corporal celular y el agua extracelular, que forma parte de la masa extracelular y ambos de la masa libre de grasa.

Dado que nuestros sujetos tienen un menor componente de masa libre de grasa, presentaron cifras de agua corporal total menores del valor considerado normal.

Los varones tuvieron cifras de 54,7 L cuando les correspondería para su peso 64,2 L. La composición de agua intracelular fue de 32,8 L y la de agua extracelular de 21,9 L. Las mujeres presentaron un agua corporal total de 36,6 L de los que 19,8 L era agua intracelular y 16,9 L era agua extracelular, correspondiéndoles para su peso, cifras mucho mayores de 48,5-49,3 L.

Las cifras de agua esperadas son menores, porque tienen mayor masa grasa y por lo tanto menor masa corporal celular y extracelular.



## 10.-DISCUSIÓN

Como la corriente eléctrica pasa solo a través de los compartimentos con agua ionizada del organismo, el volumen de agua corporal total se puede estimar a partir de la resistencia, al igual que la masa libre de grasa que también se correlaciona con la resistencia, mientras que el agua intracelular se correlaciona con el ángulo de fase.

El ángulo de fase se interpreta como un indicador de la distribución del agua entre los espacios intra y extracelular. Un ángulo de fase alto se corresponde con un cociente “agua extracelular/agua intracelular” bajo pudiéndose interpretar también como un indicador global de la integridad de la membrana celular y es un predictor de supervivencia importante (Schwenk 2000). Aunque su significado biológico aún no es del todo conocido, parece ser que tiene un importante papel pronóstico en la supervivencia de ciertos pacientes, como en el caso del SIDA, cáncer de pulmón, hemodiálisis y los enfermos críticos. Un valor mayor del ángulo de fase se asocia con una disminución del riesgo relativo de mortalidad. En los adultos sanos el valor del ángulo a 50 kHz está en un rango de 8-15° (Ellis 2000).

A continuación, mostramos valores de referencia por rango de edad de los diferentes estudios como el de Kyle, Bosy-Westphal y Gómez Sáez (Kyle<sup>a,b</sup>, 2001; Bosy-Westphal 2005; Gómez Sáez 2000).

Para el rango de 45-54 años, que es la media de nuestra población, el grupo de varones, en comparación con la muestra de Kyle, presenta niveles más elevados de resistencia de  $438,05 \pm 43,4 \pm$  ohm, frente a 469 ohm, los niveles de reactancia son similares, de  $58,6 \pm 9,1$  ohm frente a 58,8 ohm, el ángulo de fase es de  $7,5 \pm 1,1^\circ$  frente a  $7,1-7,2^\circ$ , el agua corporal total presenta cifras de  $54,7 \pm 7,5$  L frente a los 59,7-58L, el agua extracelular es de  $21,9 \pm 3,04$  L frente a 40,9-41,5 L y el agua intracelular es de  $32,8 \pm 4,8$  L frente a 59,1-58,5L.

La masa libre de grasa supone  $75 \pm 10,6$  Kg frente a 82,4-80,3 Kg. La masa grasa es de  $31,7 \pm 8,5$  Kg, en comparación con 17,6-19,7 Kg y por último el gasto metabólico basal es de  $1718,5 \pm 192,4$  calorías, en comparación con  $1938 \pm 1853$  calorías.

En cuanto a las mujeres, la resistencia fue de  $517,4 \pm 75,3$  ohm, frente a 572-557 ohm, los niveles de reactancia son similares, de  $58,6 \pm 8,4$  ohm frente a 66,8-66,3 ohm, el ángulo de fase fue de  $6,4 \pm 0,7^\circ$  frente a  $6,7-6,5^\circ$ . El agua corporal total presentaba cifras muy bajas  $36,6 \pm 6,03$  L frente a los 55,2-53,4 L, el agua extracelular de  $16,9 \pm 2,8$  L, en comparación con 45,7-47,1 L y el agua intracelular fue de  $19,8 \pm 3,6$  L frente a 54,3-52,9L.

La masa libre de grasa fue de  $45,6 \pm 7,7$  Kg frente a 76,1-74,2 Kg, la masa grasa fue de  $43,4 \pm 13,7$  Kg, en comparación con 23,9-25,8 Kg y el gasto metabólico basal de  $1389,8 \pm 141,4$  calorías frente a 1395-1401 calorías.

En resumen, los varones presentaban menor resistencia, agua corporal total, agua intracelular y extracelular, masa libre de grasa y gasto metabólico basal. Únicamente, tenían cifras más altas de masa grasa y ángulo de fase.

Las mujeres presentaron resultados parecidos a los varones, a excepción de una menor reactancia y ángulo de fase y no había diferencias en el gasto metabólico basal (Kyle<sup>a,b</sup> 2001).

En el estudio de Westphal para sujetos con un IMC de 35-40 Kg/m<sup>2</sup> que es el de nuestra muestra, las mujeres de entre 40-49 años, presentan cifras de resistencias de  $484 \pm 49,2$  ohm y reactancias de  $49,8 \pm 7,4$  ohm, presentando valores superiores por debajo de los 40 años y valores inferiores por encima de 40 años. Los varones de entre 40-49 años obtuvieron cifras de  $432 \pm 43,8$  ohm con una reactancia de  $51,3 \pm 6,7$  ohm, con valores superiores para los de menor edad y también para los de mayor edad, pero siempre con cifras más bajas que los más jóvenes. En ambos casos nuestros sujetos presentan cifras más elevadas (Bosy-Westphal 2006).

Gómez realizó un estudio en Llobregat en el año 2000, en una población parecida a la nuestra de entre 15-70 años, pero con un IMC distinto de 27,3 Kg/m<sup>2</sup> para varones y 26,9 Kg/m<sup>2</sup> en las mujeres.

Se encontró que el agua corporal total media en varones era de  $44,4 \pm 5,7$  L y en mujeres de  $33,4 \pm 4,4$  L. La masa no grasa en varones fue de  $60,8 \pm 7,9$  Kg y en mujeres de  $45,8 \pm 6$  Kg, la masa grasa en varones fue de  $17,4 \pm 9,2$  Kg y en mujeres de  $19,5 \pm 10,2$  Kg y el porcentaje de grasa en varones fue de  $21,4 \pm 9$  Kg y en mujeres de  $28,4 \pm 9,6$  Kg (Gómez Sáez 2000).



## 10.-DISCUSIÓN

En el estudio de Barbosa para sujetos de 40-49 años, los varones tenían 7,76° y las mujeres 6,91° de ángulo de fase, presentando nuestros sujetos cifras ligeramente inferiores (Barbosa 2005).

Barbosa también determina que hay una relación intensa entre el porcentaje de grasa corporal, estimada mediante impedanciometría y el IMC y entre los diversos pliegues mediante una correlación positiva entre el ángulo de fase y el IMC. Encuentra que el ángulo es más pequeño en mujeres que en varones y disminuye con la edad de forma significativa. El ángulo de fase se relaciona directamente con las membranas celulares (en cantidad y en funcionalidad). Aquellos con un mayor IMC tienen más células y esto resulta en valores mayores de ángulo de fase. Además, se asocia significativamente al porcentaje de grasa en varones y difiere según el sexo y la edad, que son los principales determinantes y según el IMC y porcentaje de grasa (Bosy-Westphal 2006).

En la cohorte NHANES III se analizaron datos de 15912 sujetos a los que se realizaron bioimpedancia eléctrica. Los resultados mostraron que los varones tenían más masa libre de grasa y agua corporal total que las mujeres, a pesar de la edad y la etnia. Estas cifras aumentaban en la adolescencia y en la edad media y descendían con la edad. Las mujeres tenían más grasa corporal total y porcentaje de grasa corporal que los varones, en cada grupo de edad.

El valor de la grasa corporal total aumentaba con la edad sobre todo en los 60 años y luego descendía. Esto es similar a otros estudios en los que el varón tiene más agua y masa libre de grasa que las mujeres, que tienen más grasa corporal total (Chumlea 2002).

En nuestra población, las mujeres presentaban niveles superiores de resistencia y masa grasa, mientras que los varones presentaron niveles superiores de ángulo de fase, agua corporal total, agua extracelular, agua intracelular, masa libre de grasa, masa muscular, gasto metabólico basal y calorimetría. Por edad, únicamente la reactancia, ángulo de fase, gasto metabólico basal y calorimetría indirecta eran significativamente mayores en el grupo de menores de 45 años. La única excepción fue la reactancia, que no mostró diferencias entre los sexos.



Recordemos que la alta resistencia se asocia con pequeñas cantidades de masa libre de grasa y valores bajos de resistencia con grandes cantidades de masa libre de grasa, lo que es más saludable. En el caso de nuestras mujeres es consistente que tengan una resistencia elevada ya que tienen mucha masa grasa y por tanto dificultad para disipar energía. En el caso de los varones, presentan un ángulo de fase superior al de las mujeres pero no diferente al obtenido en otros estudios y sí coinciden con las muestras previas, en que presentan más agua corporal total y masa libre de grasa.

Roubenoff revisó dos estudios del Framingham Heart Study y del Framingham Offspring Study en el que la AIB o BIA (del inglés, bioimpedance analysis) por primera vez, se comparaba con DXA para la validación de la técnica y se comparaba con el IMC, como una forma alternativa de estimar grasa corporal. AIB fue un buen predictor de la masa libre de grasa derivada de DXA y fue superior al IMC como estimador de grasa corporal (Roubenoff 1996).

Como vemos, la composición corporal difiere en sexo, edad y raza y los resultados se ven afectados por variables como la posición del cuerpo, el estado de hidratación, el consumo de bebidas o alimentos, la temperatura ambiental o la actividad física reciente. Todas ellas han de ser estandarizadas en los estudios. Por tanto, son necesarias referencias de cada población y no es posible tener un estándar internacional, ya que en cada población los valores obtenidos son diferentes. Esta es también la conclusión a la que llega Martín Moreno donde dice que para definir el verdadero valor de la impedanciometría como valoración de estado nutricional, es necesario establecer los parámetros de normalidad en la población (Martín 2002).



## 10.4. INGESTA DE MACRONUTRIENTES Y MICRONUTRIENTES EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD

### 10.4.1. Energía

Los nutrientes que aportan energía al organismo son los hidratos de carbono o carbohidratos, las grasas y las proteínas, pero los requerimientos energéticos se deben suministrar fundamentalmente con el aporte de calorías derivadas de los hidratos de carbono y de las grasas, ya que las proteínas de la dieta deben utilizarse para funciones estructurales y reguladoras como la síntesis de proteínas estructurales y enzimáticas.

La energía disminuye con la edad, un 5% menos por década y esto es atribuible a la menor actividad física y a la menor tasa metabólica en reposo (Arbonés 2003).

La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, en el documento de consenso de los objetivos nutricionales para la población española, establece que el porcentaje de la energía total aportado por la grasa debe estar entre el 30% y 35%, suponiendo el 20% de las calorías totales, la grasa monoinsaturada (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2001).

En nuestra muestra, los valores medios de ingesta de energía fueron de 1777,5 (1146-2106) Kcal/día. La ingesta media en varones fue significativamente superior a la de las mujeres con cifras de  $2296,2 \pm 986,4$  Kcal frente a  $1735,5 \pm 514,2$  Kcal. Por edad, el grupo de menor edad presentaba valores medios también significativamente superiores de  $2038,6 \pm 828,07$  Kcal, en comparación con  $1654,7 \pm 382,05$  Kcal del grupo de mayor edad.

A continuación, mostramos los resultados de diferentes estudios.

Martínez Roldán, obtuvo una ingesta media de energía en varones de  $2.388 \pm 314$  Kcal y en mujeres de  $1.900 \pm 233$  Kcal, teniendo en cuenta que el porcentaje de obesos en hombres era del 28,5% y del 14,2% en las mujeres (Martínez 2005).



En el estudio ENIDE, la ingesta diaria de energía por sexo y edad se describe a continuación. En los varones de 18-24 años: 2766,74 Kcal, 25-44 años: 2575,92 Kcal y entre los 45-64 años: 2412,31 Kcal. La media total fue de 2544,77 Kcal. En mujeres se obtuvieron para esos mismos rangos de edad, 2079,70 Kcal, 2060,12 Kcal, 2995,04 Kcal y la media total fue de 2038,30 Kcal (Evaluación nutricional de la dieta española I ENIDE).

En el estudio SENECA (Survey in Europe on Nutrition and the Elderly) los valores medios de ingesta energética fueron en varones de  $2672 \pm 799$  Kcal y en las mujeres  $2334 \pm 822$  Kcal (Moreiras 1993).

Lee realizó un estudio para investigar la ingesta de energía y macronutrientes, en mujeres malayas con obesidad y sobrepeso, de entre 20-59 años. Solo el 41% de los sujetos ingería cifras normales, de los que el 55% tenían peso normal, el 32% sobrepeso y el 13% obesidad. La media para peso normal, sobrepeso y obesidad fue de  $1685 \pm 199$  kcal/día,  $1810 \pm 166$  kcal/día y  $2119 \pm 222$  kcal/día, respectivamente. Además, había una correlación positiva entre el IMC, el perímetro abdominal y el porcentaje de grasa corporal con la ingesta de energía, sin que existiesen diferencias en carbohidratos, proteínas o grasas, en los 3 grupos de sujetos (Lee CL 2010).

Aballay, publica un estudio argentino donde el consumo energético promedio fue de  $2860,67 \pm 1010,34$  Kcal en varones y de  $2299,87 \pm 779,98$  Kcal en mujeres, siendo en obesos de ambos sexos de  $3000,25 \pm 1218,57$  Kcal. En el 70% de los obesos el consumo energético fue alto. El 15,5% de la población tenía obesidad y el 40,6% sobrepeso, con más del 50% de sobrepeso en el grupo masculino y una proporción mayor en mujeres (Aballay 2008).

Los varones consumen más calorías que las mujeres, lo que es similar a otros estudios. El porcentaje de energía de nuestra muestra fue menor, en comparación con los diferentes estudios mostrados arriba. La ingesta de energía es ligeramente inferior a las ingestas recomendadas y tiende a disminuir con la edad. Esto podría llevarnos al error de pensar que se ingiere menos energía de la que se necesita. Hay que tener en cuenta que los valores recogidos en las IDRs están calculados para individuos ligeramente activos, mientras que un gran porcentaje de nuestra población refiere ser sedentaria y, por tanto, los requerimientos energéticos podrían ser menores.



### 10.4.2. Hidratos de carbono

El Panel de productos dietéticos, nutrición y alergias (NDA) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y Nutrición (EFSA) propone que del 45 al 60 % de la energía sea aportada en forma de hidratos de carbono, aunque no se conoce de forma precisa los requerimientos de estos, que dependen de la cantidad de grasa y de proteína ingerida (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2001).

Las dietas con este contenido en hidratos de carbono, en combinación con una reducción en la ingesta de grasa y ácidos grasos saturados, son compatibles con la mejoría de los factores de riesgo metabólicos para enfermedades crónicas.

La media de ingesta diaria de hidratos de carbono de nuestro estudio fue de  $183,11 \pm 74$  g, que constituía un 39,87 % de la energía total. El RAM aceptado es entre 45-65%, por lo que el 72,5% estaban por debajo del rango mínimo aceptado.

No se encontraron diferencias al clasificar esta variable por sexo. Sí se encontraron diferencias por edad, donde el grupo de menos de 45 años, ingerían menos HC, lo que suponía un 41,3% de la energía total.

En el estudio ENIDE, la media de HC en varones entre 18-24 años fue de 275,21 g, 25-44 años: 247,72 g, 45-64 años: 222,06 g, con una media total de 242,69 g. En mujeres fue de 208,60 g, 202,25 g y 192, 83 g, respectivamente, con un total de 199,71 g (Evaluación nutricional de la dieta española ENIDE).

En el estudio de Martínez, la media de hidratos de carbono en varones y mujeres fue de  $269,8 \pm 36,7$  g y  $212,9 \pm 32,3$  g, respectivamente, siendo esta diferencia significativa y constituyendo para varones el 45,2% y para mujeres el 44,8% de la energía total (Martínez 2005).

En el estudio SENECA el consumo de HC en varones fue de  $321 \pm 131$  g y en mujeres de  $275 \pm 114$  g (Moreiras 1993).

El perfil calórico de la dieta de nuestros sujetos se aleja del recomendado, con un alto aporte de grasa y, en consecuencia, bajo en hidratos de carbono siendo estos resultados similares a los encontrados en otros grupos de sociedades desarrolladas, aunque en comparación con los estudios arriba descritos, presentan cifras menores.



Los estudios de intervención aportan evidencia de que dietas bajas en hidratos de carbono (menos del 50 % de la energía) y altas en grasa (más del 35 % de la energía) están asociadas a efectos adversos a corto y a largo plazo sobre el peso corporal (EFSA 2010), por lo que hay que intentar aumentar el consumo de HC.

### 10.4.3. Lípidos

La grasa es el principal nutriente energético de la dieta, ya que aporta 9 Kcal por gramo ingerido. Los ácidos grasos, constituyentes de las grasas, se clasifican, según el número de dobles enlaces que contienen, en varias familias (ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados). Su importancia en la dieta se basa en que algunos de ellos no pueden ser sintetizados por el organismo y, por ello, se consideran esenciales. Además, su proporción y desequilibrio en la dieta tiene repercusiones importantes para la salud.

La media de la ingesta diaria de lípidos fue de  $78,6 \pm 23,7$  g, que suponía un 37,8% de la energía ingerida, siendo mayor este consumo en varones y en menores de 45 años, de forma estadísticamente significativa.

El rango considerado normal es del 20-35%. El incumplimiento del RAM se observó en 79 sujetos (60,3%) que se encontraban por encima del rango normal, sin encontrarse diferencias por sexo, aunque los menores de 45 años se encontraban de forma significativa en mayor porcentaje fuera del rango con un 41,3% frente a un 38,4% del grupo de mayor edad.

La energía aportada por los lípidos fue excesiva en un alto porcentaje de nuestra muestra. El 60,3% de los sujetos de nuestra muestra presentaba un aporte de energía proporcionado por las grasas superiores al 35% recomendado. La contribución calórica de la grasa es muy elevada donde más de la mitad de la población se encuentra por encima de los valores de referencia y el consumo de hidratos de carbono está por debajo de lo considerado normal.

La ingesta excesiva de lípidos es una tónica habitual en los países desarrollados en los últimos tiempos. Nuestros datos de consumo lipídico excesivo son consistentes con los datos encontrados en la literatura.



## 10.-DISCUSIÓN

En el estudio de Aballay la ingesta promedio de lípidos totales fue de 108,09 g  $\pm$  40,77 g y 90,64  $\pm$  38,53 g para varones y mujeres, respectivamente. Más de la mitad de la muestra presentó un consumo alto de los mismos, agrupando a casi la totalidad de la población con obesidad y a más del 55% de las personas con sobrepeso. El 34,67% de la energía se aportó en forma de lípidos totales. La ingesta de lípidos totales estuvo asociada con el sobrepeso, de manera que, por cada gramo de lípidos consumido, la OR de tener sobrepeso fue de 1,5. La ingesta adecuada de lípidos actúa como factor protector frente a la obesidad (Aballay 2008).

En el estudio de Al Assaf consumían 145 g lo que suponía un 42% de la ingesta calórica total (Al-Assaf 2007).

En el estudio ENIDE el total de grasa en varones fue de 114,92 g, entre 18-24 años: 126,65 g, 25-44 años: 116,55 g y 45-64 años: 107,67 g. Para las mujeres, el total fue de 93,22 g y por edad, 95,29 g, 94,21 g y 91,16 g, respectivamente, donde toda la población estaba por encima del rango del 35% con una mediana del 42% predominando en hombres y con tendencia a disminuir con la edad en ambos géneros (Evaluación nutricional de la dieta española I ENIDE).

Las dietas ricas en grasa parece que favorecen la alteración del perfil lipídico, alteran factores homeostáticos que se relacionan positivamente con enfermedades cardiovasculares, descienden la sensibilidad insulínica y favorece la obesidad y el sobrepeso en poblaciones predispuestas genéticamente.

### 10.4.4. Proteínas

Las proteínas son el componente principal de la estructura de las células y tejidos del organismo, forman parte de enzimas metabólicas y digestivas y hormonas. Actúan en los procesos de defensa y transporte en el medio interno. Además, el esqueleto carbonado de los aminoácidos componentes de las proteínas se utiliza en diferentes rutas metabólicas o como sustrato energético.



La proteína animal se considera de mejor calidad que la vegetal porque tiene mayor proporción de aminoácidos esenciales, que son los que el organismo no puede sintetizar. Si se ingiere poca proteína se reduce la renovación de los tejidos. El exceso de proteína de la ingesta no se almacena, sino que los aminoácidos que la componen se metabolizan formando compuestos (cetoácidos) que se pueden utilizar como fuente de energía o transformarse en hidratos de carbono o ácidos grasos. El exceso continuado de ingesta proteica puede aumentar el nitrógeno ureico en sangre y el calcio en la orina.

En algunos estudios con ingestas de proteínas superiores al 35% de la energía no se han observado efectos adversos, que sí se presentan por encima del 45% y pueden ser letales si se mantienen durante varias semanas.

Se obtuvo un valor medio de ingesta diaria de  $92,88 \pm 27,26$  g que constituye el 20,8 % de la energía ingerida. Los hombres presentaban niveles significativamente superiores de consumo de proteínas con  $111,6 \pm 35,04$  g frente a  $88,01 \pm 22,6$  g, sin encontrarse diferencias por edad.

El porcentaje de RAM era del 20-35%. El incumplimiento de los su IDR se produjo en un caso (0,76%) en el que el paciente estaba por encima del RAM.

En el estudio de Martínez, se obtuvieron valores de proteínas significativamente superiores en varones de  $83,4 \pm 14,1$  g, en comparación con el  $72,0 \pm 10,9$  g de las mujeres, constituyendo el 13,9 y 15,2 % de la energía total (Martínez 2005).

En el estudio ENIDE, la media en varones era de 109,36 g, entre 18-24 años: 117,23, 25-44 años: 108,75 g y 45-64 años: 106,26 g. En las mujeres, la media total fue de 88 g y respectivamente de 87,75 g, 87,79 y 88,45 g, estando dentro del rango normal, que se amplió ya que previamente estaba en el 15%.

En nuestra población la ingesta de proteínas está dentro de un rango normal, a diferencia de otras poblaciones.



### 10.4.5. Fibra

La ingesta diaria de fibra muestra un valor medio de  $15 \pm 6,29$  g, sin hallarse diferencias por sexo y donde el grupo de mayor edad, significativamente, tiene cifras de ingesta mayor.

Los objetivos nutricionales finales de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria para la población española (SENC 2001), al igual que el Panel NDA de EFSA (EFSA 2010), establecen una ingesta de 25 g/día.

Al comparar la ingesta habitual con estos valores de referencia, solo entre el 1,5% y el 6,8% de la población llega a cubrir estas recomendaciones y nuestra población estaría muy por debajo de las recomendadas.

La ingesta de fibra dietética es muy baja, especialmente en las mujeres. Estos resultados se podrían relacionar con la baja ingesta de los alimentos que la aportan, como las legumbres, que contribuyen a la ingesta de fibra total en casi un 50%, las frutas y verduras un 23% y los cereales 16%.

En el estudio de Martínez-Roldán existe también un bajo consumo de fibra, inferior a los 25-30 gramos diarios recomendados, el 84,8% de los hombres y el 76,9% de las mujeres, presentaron ingestas inferiores al 80% de las recomendadas (Martínez 2005).

La fibra soluble (presente en cereales, pan integral, verduras cítricos y legumbres, principalmente) es capaz de retrasar el vaciamiento gástrico de los alimentos ingeridos hacia el intestino delgado, lo cual origina una reducción de las concentraciones postprandiales de glucosa en sangre. No es fermentable por la flora intestinal, por lo que produce abundante gas intestinal y favorece la velocidad del tránsito. A su vez, gracias a ella, disminuye la consistencia de las heces, se ralentiza la hidrólisis de los almidones y se retrasa la absorción de la glucosa. La mayoría de las fibras disminuyen el colesterol plasmático total y el LDL-colesterol, tal y como demuestran numerosos estudios.

Diversos estudios de cohortes, llevados a cabo en diferentes países, demuestran que las dietas ricas en fibra, así como en cereales integrales, disminuyen el riesgo de enfermedad coronaria.



A la vista de estas premisas, parece necesario impulsar el consumo de fibra para evitar futuros problemas de salud en la población. Incentivar el consumo de frutas y verduras sería una buena medida para conseguir elevar el consumo de fibra en esta población.

#### **10.4.6. Calcio**

La ingesta media de calcio fue de  $969,05 \pm 397,6$  mg. Los hombres presentaron significativamente niveles superiores de consumo de calcio.

El IRD para calcio para hombres y mujeres es entre 9-18 años: 1300 mg, 19-50 años: 1000 mg, 51-70 años: 1000 mg y por encima de 70 años: 1200 mg (Hernández Triana 2004).

No cumplen los IRD de calcio, el 65,6% que estaban por debajo del rango, mientras que el 34,4% sí lo cumplieron. No se encontraron diferencias significativas por sexo o edad en cuanto al grado de cumplimiento.

En el estudio SENECA los valores de consumo de calcio en los hombres fueron de  $1051 \pm 99$  mg. Se observó deficiencias en un 22% respecto a la ingesta recomendada (Moreiras 1993).

En el estudio de Martínez Roldán también hay ingestas inferiores a las recomendadas en el 90,13% de los sujetos, con una media en los varones de  $721,0 \pm 120,7$  mg y en las mujeres de  $773,2 \pm 129,4$  mg (Martínez 2005).

Observamos en la mayoría de los estudios que la población presenta un consumo insuficiente de calcio, lo que podría acabar desembocando en osteoporosis, problema que afecta especialmente a mujeres, sobre todo en edad postmenopáusica.

A este respecto, una de las principales medidas de prevención es conseguir al final de la juventud una masa ósea adecuada. La manera de conseguirla es la realización de ejercicio físico y asegurar una ingesta de calcio suficiente.



## 10.-DISCUSIÓN

Es especialmente preocupante que en nuestra muestra el 69,2% de mujeres no alcanzan las ingestas mínimas. Se debería prestar especial atención a este aspecto y desarrollar programas preventivos de osteoporosis no sólo a las mujeres postmenopaúsicas sino también a las mujeres jóvenes. El otro elemento importante en la prevención de este problema, es el calcio ingerido en la dieta, que aparte de ser muy importante en la patogénesis de la osteoporosis, tiene un cierto papel protector de las neoplasias colorrectales, pólipos adenomatosos, además de participar en el correcto desarrollo de la dentición y su esmalte. Por todo ello, conviene cuidar el consumo de lácteos que es la principal fuente, pudiendo tomar desnatados si hay problemas con la grasa y leches fermentadas y yogur si hay intolerancia a lactosa ya que con el envejecimiento empeora la tolerancia a la lactosa con el riesgo del déficit de calcio y paralelamente puede estar limitado por el consumo rico de fibra por lo que las aguas ricas en calcio pueden ser una opción. Hay que insistir en este consumo y en la realización de ejercicio que es fundamental en la población joven para evitar pérdida de masa ósea (Moreiras 1993; Arbonés 2003).

### 10.4.7. Vitamina D

La ingesta media de vitamina D fue de  $4,3 \pm 6,3$   $\mu\text{g}$ . No hubo diferencias por sexo ni por edad. El IRD de vitamina D que hemos considerado para los hombres era entre 9-50 años: 5  $\mu\text{g}$ , 51-70 años: 10  $\mu\text{g}$  y por encima de 70 años: 15  $\mu\text{g}$ . Para mujeres, el IRD era igual que para los hombres (Hernández Triana 2004).

En nuestra muestra, no cumplen los IDR de vitamina D el 77,9% de los sujetos, mientras que el 22,1% sí lo cumplen. No hubo diferencias por sexo pero sí por edad, donde el grupo mayor de 45 años no cumplió en el 90,6% frente al 65,7% de los menores de 45 años.

En el estudio SENECA se encontraron valores de vitamina D para hombres y mujeres de  $2,4 \pm 2,5$   $\mu\text{g}$  y  $2,1 \pm 2,9$   $\mu\text{g}$  (Moreiras 1993). Estos niveles fueron sorprendentemente bajos.



En el estudio de Martínez Roldán la ingesta media en varones y mujeres fue de  $4,0 \pm 1,7$  ug y  $4,3 \pm 1,8$  ug, respectivamente. El 57,9% y 48% para hombres y mujeres estaban por debajo la IRD de vitamina D (Martínez 2005).

En España, la exposición solar y los hábitos alimentarios deberían asegurar un buen estado nutricional y sin embargo, es una de las vitaminas más deficitarias, hecho observado en otros países con clima y dieta similar como Grecia e Italia, aunque parece endémica en países europeos.

Con la edad, el estado nutricional de la vitamina D es peor, ya que la capacidad de síntesis es menor, así como la ingesta, la activación renal y la exposición solar. Dado que este componente se encuentra en pocos alimentos no es raro que con ingestas bajas se asocien a menor absorción, menores niveles de calcio y mayor resorción ósea. Un 75% de los sujetos en esta muestra tenían niveles deficitarios y se encontró una relación positiva entre las horas de paseo y los niveles de vitamina D (Moreiras 1993; Arbonés 2003).

Los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D, el metabolito circulante más importante del sistema hormonal de la vitamina D, son el mejor indicador del grado de repleción de los depósitos o estatus de la vitamina D. Denominamos ingesta adecuada a la cantidad necesaria para mantener las concentraciones séricas de 25-hidroxi-vitamina D en un nivel adecuado, por debajo del cual, se presentarían manifestaciones de la deficiencia de esta vitamina, como raquitismo u osteomalacia.

En este estudio, se han considerado como valores de referencia 5  $\mu\text{g}$ , tanto para hombres como para mujeres. Estas recomendaciones han sido establecidas en el caso de ausencia de una apropiada exposición a la luz solar que garantice la síntesis de la provitamina al nivel de piel.

En los niveles séricos de vitamina D influyen su síntesis cutánea, a través de la exposición solar y la aportación por la dieta.



## 10.-DISCUSIÓN

La síntesis cutánea está influida por diversos factores, como la localización geográfica, aunque en un país como España, con una gran cantidad de horas de luz solar al día, no se deberían encontrar situaciones de hipovitaminosis que en la práctica vemos, probablemente porque los niños pasan menos tiempo jugando en la calle, lo que afecta de forma grave a su metabolismo óseo futuro. Se ha sugerido que el tiempo de exposición solar que permite obtener metabolitos séricos de vitamina D es de 15 minutos, 3 veces por semana, en zonas no expuestas de la piel y sin que medien pantallas o cremas solares.

Los objetivos de la prevención, al igual, que en el caso de la ingesta de calcio irán dirigidos a conseguir el mayor pico de masa ósea durante la época del crecimiento, minimizar la pérdida fisiológica que se produce con la edad, prevenir las causas secundarias de osteoporosis, preservar la integridad del hueso y prevenir las fracturas.

Las medidas generales son aplicables a toda la población y por eso, consideramos que debe comenzarse a hacer prevención de la osteoporosis desde edades tempranas, para evitar sufrir una osteoporosis en la edad adulta avanzada, cuando las medidas terapéuticas no tienen ya los efectos deseados.

Concretamente, en la población obesa, como es nuestra muestra, a pesar del exceso de ingesta calórica, presentan un alto déficit de micronutrientes. Se ha observado que en los sujetos obesos y en los diabéticos, hay altas tasas de insuficiencia (menos de 20 mg/dl) y deficiencia (menos de 10 mg/dl) de vitamina D, hasta en un 80-90%. Hay evidencias del papel de vitamina D en la secreción de insulina y en su función que incluye la presencia de receptores de vitamina D en células beta (Via 2011).

Diferentes estudios indican que los sujetos obesos tienen más riesgo de tener un metabolismo anormal de la vitamina D y que la obesidad está vinculada al hiperparatiroidismo. El 25% de sujetos presentaba un hiperparatiroidismo antes de la cirugía bariátrica, pero las alteraciones del calcio eran raras. La deficiencia de vitamina D con niveles altos de PTH se encontraron en el 68% y el 48% de los pacientes. La PTH tenía una correlación positiva con el IMC y una correlación negativa con la fosfatasa alcalina. Otros estudios muestran una correlación negativa de 25-OH vitamina D con la PTH y una correlación positiva con el aumento del IMC.





Se han observado otras anomalías en el metabolismo de calcio en sujetos obesos, en comparación con no obesos, como la poca exposición solar, el secuestro de vitamina D por parte del tejido adiposo o la adaptación fisiológica a la necesidad de más masa ósea por el aumento de peso. Parece que los efectos de la adiposidad y la etnia en la vitamina D son independientes del sexo, dieta y estatus socioeconómico.

Parikh reclutó 302 sujetos, de los cuales 152 eran obesos. Intentó medir si la obesidad se asociaba con un aumento de 1-25 OH vitamina D que, *in vitro*, parece estimular la lipogénesis e inhibir la lipólisis y mantiene los depósitos de triglicéridos en obesos y la relación entre hormonas calciotrópicas y adiposidad corporal en adultos sanos (Parikh 2004).

La PTH intacta estaba positivamente correlacionada con el IMC. La masa grasa y los niveles de 25-OH-vitamina D se correlacionaban negativamente con ambos parámetros. Los niveles de 1-25 OH vitamina D eran significativamente menores en obesos, en comparación con los no obesos. Los altos niveles de PTH estimulaban a la 1-25 hidroxilasa que convierte 25-OH- vitamina D en 1-25 Vitamina D. Sin embargo, este estudio demuestra que, a pesar de altos niveles de PTH, los obesos tenían menos 1-25 vitamina D que los no obesos, por lo que no era consistente con la idea de que 1-25 vitamina D desempeña un papel importante en el aumento de masa grasa en humanos.

Numerosos estudios han determinado que la vitamina D se asocia con la obesidad. La grasa corporal se asocia inversamente a los niveles de 25-OH vitamina D y positivamente con los niveles de PTH (Snijder 2005). Las causas que subyacen a esto son poco conocidas, podría ser la exposición limitada de los sujetos obesos o el depósito de vitamina D que se produce en el tejido adiposo. Sin embargo, el sobrepeso podía ser consecuencia de los bajos niveles de vitamina D que al aumentar la PTH produciría una entrada de calcio al interior de los adipocitos y así se estimularía la lipogénesis. Por tanto, el exceso de PTH produciría ganancia de peso. Hay otros estudios donde muestran que la PTH sérica, se asocia positivamente con el IMC en ambos sexos y es un predictor independiente de obesidad (Kamycheva 2004).



## 10.-DISCUSIÓN

El papel del déficit de vitamina D está bien establecido en la osteoporosis pero también se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular, aunque también el exceso de vitamina D parece inducir aterosclerosis. Hay polimorfismos del receptor de vitamina D que simultáneamente contribuyen al riesgo de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares (Farhat 2008). Los receptores de vitamina D se encuentran en el músculo liso, en el endotelio y en los cardiomiocitos. La activación de 1-25 OH vitamina D, suprime la expresión del gen de la renina y regula el crecimiento y la proliferación de células musculares lisas y cardiomiocitos e inhibe la liberación de citoquinas de los linfocitos, llevando al sistema renina angiotensina aldosterona al desarrollo de hipertensión arterial e hipertrofia de ventrículo izquierdo. Los estudios clínicos muestran asociaciones entre vitamina D baja, actividad de renina y tensión arterial y enfermedad cardiovascular y calcificación coronaria arterial (Wang 2008).

El hiperparatiroidismo también contribuye como regulador del calcio, ya que la edad aumenta la parathormona como resultado del déficit de Vitamina D y hay un descenso de la ingesta de calcio y de su absorción intestinal. El hiperparatiroidismo secundario está ligado a fracturas, riesgo cardiovascular y calcificación vascular.

Por lo tanto, no está claro si la PTH afecta a la composición corporal o es el sobrepeso y obesidad la que produce una elevación de la parathormona. Tampoco está claro si cambios en el peso corporal pueden impactar en los niveles de PTH o si el tratamiento del hiperparatiroidismo podría modificar el peso y convertirse en una nueva diana terapéutica.



## 10.5. BIOQUÍMICA EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD

Todos los valores analizados tuvieron como media un valor considerado dentro del rango normal establecido por nuestro laboratorio, salvo la fosfatasa alcalina con una media de  $74,10 \pm 23,85$  U/L (normal 98-279) y el colesterol LDL basal con una mediana de 71 mg/dl (normal 130-160).

Al clasificar por sexo, los varones presentaron significativamente niveles superiores de creatinina, ácido úrico, GOT, GPT, GGT y PCR. Por edad, los sujetos de menor edad tuvieron cifras mayores de linfocitos y GPT. Los valores que se observaban significativamente más elevados en pacientes mayores de 45 años fueron: urea basal, bilirrubina total, colesterol basal y colesterol LDL basal.

Los valores de las transaminasas encontrados fueron superiores en hombres que en mujeres, de manera significativa. Es decir, estas transaminasas más elevadas se asociaban al hecho de ser hombre. Aun así, los parámetros estaban dentro de la normalidad. Los valores de referencia aceptan un valor mayor en hombres que en mujeres en la GGT, no en las demás transaminasas estudiadas.

Leclercq sugiere que hay una correlación positiva entre GPT y el IMC, a pesar del sexo. Además, para la misma edad e IMC, las cifras de GPT son menores en mujeres, sugiriendo que debe ser ajustado por el género (Leclercq 1999).

Se recomienda utilizar límites superiores diferentes del rango de referencia en función de la edad y del sexo, puesto que en los niños y mayores de 60 años hay más diferencias comparadas con la población de 25-60 años o porque la actividad de GOT y GPT son significativamente mayores en hombres que en mujeres (Pratt 2000). El límite superior de la normalidad se eleva con la edad y el peso corporal, además de sufrir variaciones a lo largo del día.

En cuanto a la creatinina, son de sobra conocidas las diferencias en el filtrado glomerular, así como en las cifras de creatinina, con la edad y el sexo, encontrándose una asociación inversa con la edad y siendo mayor en los varones (Lippi 2009; Jones 1998).



## 10.6. HORMONAS EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD.

### 10.6.1. Osteocalcina

Los valores de osteocalcina en nuestro medio, presentaban una mediana de 8,2 (6,4-11,3) ng/ml. Los varones presentaban cifras superiores de OC de  $12,4 \pm 8,8$  ng/ml, en comparación con  $9,04 \pm 4,0$  ng/ml de las mujeres. Además, los sujetos más jóvenes presentaban cifras superiores de  $10,8 \pm 7,1$  ng/ml, en comparación con los mayores con  $8,7 \pm 3,2$  ng/ml.

Estos valores eran menores que los valores medios establecidos por nuestro laboratorio que para varones era de 19,8 ng/ml, para mujeres premenopaúsicas era de 17,4 ng/ml y mujeres postmenopaúsicas de 26,5 ng/ml.

La osteocalcina, es una molécula sintetizada por los osteoblastos que aumenta la secreción de insulina y la proliferación de células beta, incrementa la sensibilidad a la insulina, a través del aumento de la secreción de adiponectina, de la reducción de masa grasa y del incremento del consumo de energía (Lee 2007).

En estudios realizados en adultos, se han encontrado asociaciones entre la concentración de osteocalcina y marcadores de síndrome metabólico y obesidad.

Los obesos tienen menos OC que los no obesos y los sujetos que tienen DM tipo 2 tiene menos OC que los que no tienen DM (Lee 2010; Kindblom 2009). Los niveles de OC se correlacionan negativamente con la edad, grasa visceral y la ratio grasa visceral/subcutánea y descienden significativamente en obesos, en comparación con los que no tienen obesidad visceral (Kim 2010).

La pérdida de peso, el ejercicio físico o el tratamiento farmacológico de la obesidad originan una elevación de los niveles de OC (Reinehr 2010; Levinger 2011; Suh 2013). En los sujetos no diabéticos, la pérdida de peso con la dieta y ejercicio aumenta los niveles de OC, en paralelo con un descenso de grasa visceral y aumenta la sensibilidad a la insulina (Fernandez-Real 2009).



Bao investigó la relación entre los niveles de OC y el área grasa visceral en varones chinos. Encontró que los niveles de OC se acompañaban de una tendencia de descenso en todos los parámetros antropométricos de obesidad, glucosa, triglicéridos, insulina resistencia, ácidos grasos libres y tensión arterial sistólica, de forma significativa. Los sujetos con los percentiles más elevados de OC, con percentiles de 50-75 (16,18-19,8 ng/ml) y por encima del percentil 75 ( $\geq 19,89$  ng/ml) tenían menor grasa visceral que aquellos con el percentil 25 ( $\leq 13,11$  ng/ml) y los percentiles 25-50 (13,12-16,17 ng/ml) (Bao Y 2011).

Estudios en poblaciones asiáticas y caucásicas han determinado la relación entre la OC y la obesidad, independientemente del IMC o de los índices antropométricos (Pittas 2009; Tan 2011).

Kanazawa en 2009, encontró que la OC se correlacionaba significativamente de forma negativa, con la glucosa en ayunas y HbA1c en varones y mujeres y con el porcentaje de grasa, velocidad de pulso y medición de íntima, en varones. Es decir, la OC sérica se asocia con la glucosa, la adiponectina total, la masa grasa y parámetros de aterosclerosis en pacientes con DM tipo 2, sugiriendo que no solo es importante en el metabolismo óseo sino también en el metabolismo graso y de glucosa (Kanazawa 2009).

En el año 2011 publicó otro estudio en el que muestra que la OC no carboxilada y la ratio de OC no carboxilada/OC carboxilada se asociaba con la masa grasa, especialmente la grasa visceral, niveles de adiponectina sérica, así como con la glucosa plasmática, en varones con diabetes mellitus tipo 2. Tanto en diabéticos como en no diabéticos la OC estaba inversamente relacionada con el IMC, la masa grasa y la glucosa plasmática (Kinblom 2009).

En resumen, los niveles circulantes de OC se correlacionan inversamente con el índice de masa corporal, masa grasa y niveles en plasma de glucosa en adultos y ancianos, y hombres y mujeres de diferentes etnias (Kinblom 2009; Lee 2010; Pittas 2009; Saleem 2010).

Polgreen mostró que la mayoría de asociaciones con la OC fueron mediadas por el IMC, mostrando una asociación significativa con la tensión sistólica, obesidad, adiponectina y la medida de clamp hiperinsulinemia-euglucemia, indicando el papel de la OC con el desarrollo de resistencia insulínica y el riesgo cardiovascular (Polgreen 2012).



Lee en el 2012, mostró que tras ajustar por edad y años de menopausia, el ICC, la grasa corporal y la grasa visceral se correlacionaban negativamente con la OC. El IMC no mostró una correlación significativa y también hubo una asociación negativa con la insulina en ayunas y HOMA. En el análisis de regresión, HOMA-IR y la edad eran los mayores predictores. La OC es un indicador de obesidad abdominal y resistencia insulínica y por tanto marcador de riesgo metabólico (Lee 2012).

En nuestra muestra, los niveles de OC son menores que en el resto de estudios, lo que probablemente esté en relación con el hecho de que se trata de una población con sobrepeso y obesidad, indicando un posible vínculo, descrito en numerosas muestras, entre los niveles de OC y el metabolismo graso, que suelen presentar una correlación negativa.

### **10.6.2. Adiponectina**

La adiponectina es una proteína del tejido adiposo que mejora la sensibilidad a la insulina y posee propiedades antiaterogénicas.

Los niveles medios de adiponectina obtenidos en nuestros sujetos fueron de 24,04  $\mu\text{g/ml}$ . Las cifras de adiponectina fueron significativamente menores en los varones respecto a las mujeres, con cifras de  $13,3 \pm 7,9 \mu\text{g/ml}$  frente a  $52,5 \pm 94,2 \mu\text{g/ml}$ .

Los niveles de adiponectina en humanos varían ampliamente de 0,5 a 30  $\mu\text{g/ml}$ , que es una concentración de más de 1000 veces de la mayoría de hormonas. Supone un 0,01 % del resto de proteínas plasmáticas y es la más abundante del tejido adiposo.

Los valores de referencia en otros estudios fueron en mujeres hasta 14,9  $\mu\text{g/ml}$  y en varones hasta 13,9  $\mu\text{g/ml}$ . En el estudio de Silha los niveles en sujetos delgados fueron de  $13,3 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$  y en obesos de  $8,6 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ , niveles muy bajos en comparación con nuestra muestra (Silha 2003).

Muchos estudios han determinado que los niveles de adiponectina en obesos están más bajos en comparación con los delgados (Hotta 2001; Silha 2003) y han encontrado una correlación negativa entre el IMC y los niveles de adiponectina, así como con la resistencia insulínica.



Los niveles de adiponectina parecen ser menores en varones, en probable relación con la inhibición de andrógenos, y disminuyen con la edad, obesidad, inflamación, resistencia insulínica, enfermedad cardiovascular, dislipemia, dieta rica en hidratos de carbono, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 (Haluzík 2004). La adiponectina parece aumentar con el peso normal, sexo femenino, DM tipo 1, agonistas PPAR gamma, sensibilidad insulínica, elevación de cHDL, dieta proteica y enfermedades sistémicas como lupus eritematoso o artritis reumatoide.

En cuando a la relación entre la adiponectina, la obesidad y la resistencia a la insulina, recordemos que el sobrepeso y la obesidad y sobre todo la grasa visceral, está asociado con la resistencia insulínica, el aumento de TNF-alfa y la disminución de la adiponectina, que es estimulada por la insulina e inhibida por TNF-alfa.

La adiponectina es requerida para la regulación de la sensibilidad insulínica y la homeostasis de la glucosa, a través de la oxidación de lípidos, mejora de la señalización de insulina en el receptor y posterior transducción de señal, mediante la inhibición de la gluconeogénesis, el aumento de la captación de glucosa del músculo esquelético y la inhibición de TNF-alfa en el tejido adiposo.

El aumento de la sensibilidad a la insulina se debe a un incremento de tres veces la expresión del gen de la adiponectina en la grasa y dos veces el aumento de la adiponectina circulante. Esta elevación permite aumentar la oxidación grasa del músculo esquelético y la disipación energética y se asocia inversamente con los niveles de TNF-alfa.

La adiponectina no se asociaba significativamente con un aumento de peso en mujeres que subsecuentemente desarrollaron DM, pero sí se asociaban niveles elevados con aumento de peso en mujeres sanas, independientemente de los factores de riesgo. La alta producción de adiponectina por los adipocitos podría ser una señal de tejido adiposo "sano" con capacidad para almacenar más grasa (Hivert 2011).

Los niveles de adiponectina total se asocian negativamente con la concentración de triglicéridos e insulino resistencia y positivamente con HDL colesterol y LDL colesterol, tras ajustar por edad, sexo e IMC. Tanto el perímetro abdominal como el IMC se correlacionan negativamente con los



niveles de adiponectina, aunque el IMC explicaba la mayor parte de la variabilidad en adiponectina (Meilleur 2010).

La hipoadiponectinemia se ha asociado en distintos documentos con la obesidad, diabetes mellitus, HTA, insulino resistencia y enfermedad coronaria (Aprahamian 2011), tal y como hemos mostrado en diferentes estudios y es un biomarcador independiente de SM (Shaibi 2007).

Yang intentó determinar en una población de asiáticos con obesidad y sobrepeso, el papel de la adiponectina en el desarrollo de SM. Encontró una relación negativa de la adiponectina con el IMC, Índice cintura cadera, glucosa en ayunas, insulina, triglicéridos, ácido úrico, hiperinsulinemia, intolerancia de glucosa y se correlacionaba positivamente con HDL colesterol. No halló relación con la hipertensión. En la obesidad mórbida solo el ICC se relacionaba con la adiponectina plasmática. Por tanto, los niveles de adiponectina podrían utilizarse como un biomarcador en el seguimiento de progresión clínica a SM, pero requiere más investigaciones (Yang 2002).

Estos hallazgos concuerdan con los de otros estudios. También se ha observado que los niveles de adiponectina en sujetos diabéticos, eran menores que los comparados con los no diabéticos y este descenso era mayor en aquellos diabéticos con enfermedad arterial coronaria (Hotta 2000).

Onat no encontró cambios en los valores de adiponectina en los tertiles más altos o medios de obesidad, a pesar del sexo, lo que demostraba que no había una relación de la adiponectina con la adiposidad abdominal, tal y como promulgaban otros estudios y no halló una correlación del IMC y adiponectina ni de esta con medidas de obesidad (Onat 2008). Una explicación para ello es que la síntesis y secreción de adiponectina o su interacción con los receptores puede estar alterada en obesos lo que conlleva a que su efecto antiinflamatorio en estas condiciones empeore. Esta resistencia a la adiponectina se vio en ratones con insulino resistencia e hiperadiponectinemia y niveles de receptores 1 y 2 de adiponectina normales (Lin 2007), así como en sujetos no obesos con insuficiencia cardiaca congestiva que tenían una sobreexpresión de adiponectina e infraexpresión de sus receptores, que se revertían con el ejercicio (Beatty 2012; Lin 2007).





En estos sujetos se desarrolla la denominada paradoja de la adiponectina, donde niveles elevados son predictores de mortalidad, sobre todo cardiovascular, cuando aparentemente tiene un efecto cardioprotector, sobre todo en sujetos con IMC normal, sugiriendo que es este factor, el que influye en el significado pronóstico de la adiponectina.

Un mecanismo que puede explicar esto es que los niveles de adiponectina aumentan para proteger frente a la inflamación y la aterosclerosis, pero que posteriormente se disregula. Es importante recalcar este hecho para tener en cuenta, que esto no implica que altos niveles de adiponectina en obesos se interprete como que tienen bajo riesgo metabólico.

Llama la atención que nuestros sujetos, contrariamente a todos los estudios, no presentan una hipoadipoanectinemia a pesar de tener sobrepeso y obesidad, lo que podría estar relacionado con la presencia de una posible resistencia a la adiponectina (Kadowaki 2005).

### **10.6.3. Insulina**

Los valores de insulina basal en varones (n=28) fueron superiores a los de las mujeres (n=110);  $25,4 \pm 23,06$  UI/ml frente a  $14,9 \pm 7,09$  UI/ml. El grupo de menos de 45 años presentó valores de  $19,1 \pm 16,1$  UI/ml frente al de mayor edad con  $15,1 \pm 8,1$  UI/ml, encontrándose una cierta tendencia significativa. Estos valores estaban dentro del rango considerado como normal por nuestro laboratorio (2-30 UI/ml).

Siempre ha existido una relación temporal y causal entre la obesidad y los niveles de insulina. La obesidad puede preceder al incremento en los niveles de insulina y viceversa.

La resistencia insulínica, la DM e intolerancia a la glucosa que ocurre en sujetos obesos, ha sido ampliamente documentada desde hace muchos años.

Se produce un aumento en la liberación de ácidos grasos como consecuencia de la actividad metabólica de la grasa intraabdominal, originando como ya hemos desarrollado previamente, una hiperinsulinemia, resistencia insulínica y un descenso en el aclaramiento de la insulina, esta última en relación con el aumento del IMC.



## 10.-DISCUSIÓN

Existe una correlación positiva entre los niveles de insulina en ayunas y la obesidad, sobre todo central. Los individuos con mayor obesidad central presentan más insulino resistencia. Aparte de las alteraciones metabólicas ya descritas asociadas a la insulino resistencia, la hiperinsulinemia estimula de forma crónica el apetito al deplecionarse la glucosa plasmática más rápidamente, lo que puede participar en el aumento de peso. Esta hipoglucemia reactiva, estimula, a su vez, a la insulina para equilibrar el aumento de ingesta calórica ya que se induce la apetencia por comida altamente glucémica, lo que explicaría por qué fallan las dietas. El aumento crónico de insulina hace que se consuman más carbohidratos produciendo obesidad y por tanto precediendo a la diabetes (Ludwig 2002).

Sung realizó un estudio con 2350 coreanos que no tenían SM, a los que siguió durante 5 años. Los sujetos con el cuartil más alto de niveles de insulina, desarrollaron SM con un riesgo 5 veces mayor que aquellos con niveles más bajos, indicando que es un predictor independiente de SM (Sung 2011).

Lazarus estudió la relación temporal entre insulina y obesidad en una muestra de 376 sujetos no diabéticos, a los que midió niveles de insulina en dos ocasiones y los cambios de peso corporal. Encontró una relación positiva entre los aumentos de peso corporal y la elevación de niveles de insulina basal. Sin embargo, no se podía inferir una relación causal porque no se podía establecer una relación temporal (Lazarus 1998).

Recientemente, en un estudio de ratones con delección de una copia del gen de insulina y que fueron alimentados con comida rica en grasa, se observaron que tenían niveles menores de insulina y parecían estar protegidos frente a la obesidad, sin perder el apetito. Tenían menos inflamación y grasa hepática. Por lo que niveles elevados de insulina que encontramos en los obesos podían no ser un efecto de la ganancia de peso, sino más bien un contribuyente (Mehran 2012).

En nuestra muestra, los sujetos a pesar de tener obesidad presentaban niveles de normales de insulina, lo que va en contra de lo obtenido en otras publicaciones. Esto indica que los obesos son un grupo muy heterogéneo que pueden presentar desde insulinopenia hasta resistencia insulínica.

#### 10.6.4. HOMA

Los niveles de HOMA en nuestra muestra fueron de 3,2 (2,3-4,7) siendo estas cifras significativamente superiores en los varones, sin encontrarse diferencias por edad.

La resistencia a la insulina se determinó aplicando el modelo de evaluación homeostática de la sensibilidad a la insulina (HOMA-IR), según lo descrito por Matthews, con la siguiente fórmula:  $HOMA-IR = (\text{insulina basal (uU/mL)} \times \text{glucemia basal (mmol/L)}) / 22,5$ .

La insulino resistencia es una situación patológica caracterizada por una falta de respuesta fisiológica a la acción periférica de la insulina originando alteraciones metabólicas, entre las que se encuentra el síndrome metabólico. La medición de la insulino resistencia puede realizarse mediante métodos in vivo, o bien, con la técnica del clamp hiperinsulinemia euglucemia, sin embargo, en estudios clínicos se usan métodos más sencillos como el HOMA (establecimiento del modelo de homeostasis) (Matthews 1985).

Rogero intentó estimar la prevalencia de resistencia insulínica mediante HOMA y la insulinemia basal y establecer una relación con el sobrepeso medido por el IMC y el perímetro abdominal. Para ello, se estudiaron 119 jóvenes de 18-19 años, no diabéticos. HOMA por encima del percentil 90 se encontró en el 9,3% de la muestra (en el 50% de los obesos) y una insulinemia por encima del percentil 90 se encontró en el 11%. El 17,8% tenían sobrepeso (26,5% varones y 11,6% mujeres) y el 6,8% obesidad (6,1% varones y 7,2% mujeres). HOMA se correlacionó significativamente con el aumento de peso, IMC, perímetro abdominal, TA, triglicéridos y glucosa, mientras que la insulinemia solo con el aumento del perímetro abdominal y el descenso de cHDL.

En este estudio el aumento de IMC y perímetro abdominal se asocia con la resistencia insulínica y HOMA elevado se encuentra en el 9,3% de los sujetos (Rogero 2010).



Huguette estudió la prevalencia de resistencia insulínica en mujeres obesas camerunesas. La prevalencia de resistencia insulínica fue del 53,9% medido por HOMA-IR y 55,7% por QUICKI =  $1/(\log \text{insulin} + \log \text{glycemia en mg/dL})$ , a pesar de tener un perfil lipídico y una glucosa en ayunas normales (Huguette 2010).

El vínculo entre la insulino resistencia, hiperinsulinemia y obesidad así como con la enfermedad arterial cardiaca ha sido bien establecido (Qatanani 2007).

Al igual que nos hemos encontrado en el apartado anterior correspondiente con la insulina basal, no encontramos valores de resistencia insulínica elevados como cabría esperar de una muestra con sobrepeso de donde un porcentaje importante tienen SM.

### **10.6.5. Leptina**

La leptina es otra adipoquina que participa en la regulación del peso, a través de la regulación del apetito y del gasto energético. También, está implicada en la homeostasis de la glucosa y regula la sensibilidad insulínica.

En nuestra muestra, la mediana de leptina fue de 75,3 ng/ml (27,6-152,4).

No se encontraron diferencias por edad pero sí por sexo. Las mujeres presentaron niveles superiores a los varones de  $114,3 \pm 100,95$  ng/ml frente a  $54,07 \pm 42,4$  ng/ml, que son elevados en comparación con otros estudios (Silha 2003, Matsuabara 2002).

El aumento de esta hormona en la obesidad, tanto en humanos como en animales, en concordancia con la cantidad de tejido adiposo, sugiere que hay un descenso en la sensibilidad a la leptina, originando un estado de leptina resistencia (Maffei 1995).

Se ha observado niveles de leptina elevados en sujetos obesos, hasta 7 veces más que en delgados (Galic 2010; Ahima 2000). También se observa un incremento de los niveles en sujetos con resistencia insulínica y DM tipo 2.



La expresión del gen OB y la producción de leptina están regulados por la insulina, existiendo una fuerte correlación positiva entre la concentración sérica de leptina e insulina plasmática (Tartaglia 1995). Esta correlación positiva entre leptina e insulina se mantiene en obesos al ajustar por el IMC, encontrándose sobre todo hiperinsulinemia en las mujeres obesas.

En el estudio de Silha se encontraron niveles significativamente más elevados en obesos ( $26,9 \pm 3,9$  ng/ml frente a  $5,9 \pm 0,7$  ng/ml en delgados) y en mujeres. Se correlacionó significativamente con el IMC y HOMA-IR, tras ajustar por sexo, edad e IMC. La relación entre la resistencia insulínica y la leptina ya había sido documentada en otros estudios (Silha 2003).

En el estudio de Matsubara se encontró una relación inversa entre adiponectina y leptina, en sujetos no diabéticos con peso normal y obesidad, observándose el aumento ya esperado de leptina en obesos.

La hiperleptinemia o leptina resistencia puede contribuir al descenso en la producción de adiponectina por el tejido adiposo y además el exceso de tejido adiposo y calorías en la obesidad, puede producir una resistencia a la leptina y descender la producción de adiponectina. En este estudio se concluye que hay una hipoadiponectinemia e hiperleptinemia en mujeres no obesas ni diabéticas y una relación inversa entre adiponectina y leptina, independiente de la edad, nitrógeno ureico, TA, composición corporal, lípidos e insulino resistencia. Si ambos producen aterosclerosis, tendrá que ser investigado ya que la leptina puede causar estrés oxidativo en células endoteliales originando una calcificación vascular (Matsubara 2002).

Hansen encuentra que los niveles de leptina, así como de PCR, IL-6 y triglicéridos están más elevados en sujetos obesos con DM tipo 2 en, comparación con controles sanos normoglucémicos, sin encontrar diferencias entre controles no obesos con diabetes y controles sanos normoglucémicos, lo que indica que esta relación parece ser debida más a la prevalencia de obesidad y no a la presencia o ausencia de DM (Hansen 2010).



### 10.6.6. TNF-alfa

TNF-alfa se expresa en el tejido adiposo y sus niveles se correlacionan con el grado de obesidad e insulino resistencia. En nuestra muestra no se obtuvo diferencias por sexo o edad.

El bloqueo de TNF-alfa y sus receptores se han propuesto como una terapia prometedora para el tratamiento de la resistencia insulínica y de la DM tipo 2 (Tzanavari 2010). Ya hay estudios en los que el tratamiento con antagonistas de TNF-alfa han reducido de forma importante los niveles de insulina, el índice insulina/glucosa y ha mejorado la resistencia insulínica y la sensibilidad insulínica, en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab (González-Gay 2006).

Se ha observado niveles elevados de mRNA de TNF-alfa, tanto en modelos animales como en humanos obesos. La expresión de TNF-alfa guarda una correlación positiva con el IMC y la hiperinsulinemia y negativa con la enzima lipoproteína lipasa.

Mediante la generación de ratones con delección de TNF-alfa (TNF-alfa<sup>-/-</sup>) se pudo estudiar cómo esta molécula media su acción en la sensibilidad insulínica. Primero, se obtuvo un ratón obeso y se vio que había una reducción de los niveles de ácidos grasos libres al perder el efecto lipolítico de TNF-alfa, en comparación con los ratones salvajes. Segundo, tenían niveles altos de GLUT 4 en el tejido muscular y por último, presentaba alteraciones en la señalización del receptor de insulina (Hotamisligil 1999).



Goyal analizó los efectos previos y posteriores de la administración de la insulina en los niveles de TNF-alfa e IL-6 en sujetos DM tipo 2. Las concentraciones de reactantes de fase aguda y mediadores de inflamación como son estas dos moléculas estaban aumentadas en la DM, lo que supone que un proceso inflamatorio puede contribuir al desarrollo de resistencia insulínica y de la obesidad. Se establecieron los niveles en sujetos control, diabéticos obesos y no obesos y se analizaron tras el tratamiento con insulina después de 24 y 48 semanas. Hubo un aumento de TNF-alfa e IL-6 en diabéticos y este aumento fue mayor en los obesos. Los obesos mostraban un descenso significativo tras 24 semanas y muy significativa en las dos moléculas tras 48 semanas. El grupo de los no obesos también mostró un descenso significativo de las dos, con el tratamiento. Esto supone que hay una mayor inflamación en la diabetes y es mayor en el grupo de obesos. La terapia con insulina disminuye la inflamación, aunque la respuesta es más lenta (Goyal 2012).

En el resumen hormonal podemos concluir que en nuestra muestra encontramos niveles de OC más bajos que los descritos habitualmente, en probable relación con la condición existente de sobrepeso y obesidad de nuestros sujetos. No encontramos una hipoadiponectinemia como cabría esperar en relación con la obesidad, lo que podría estar en relación con la presencia de una resistencia a adiponectina. Los niveles de leptina también son elevados, lo que también puede estar en relación con una resistencia a esta hormona y no guarda una correlación con los niveles de insulina que, en contra de lo publicado, son normales y no hay hiperinsulinemia lo que refleja la heterogenicidad de esta condición en los obesos. Por último, los niveles de TNF-alfa son normales, en comparación con diferentes estudios.



## 10.7. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD

### 10.7.1. Hipertrigliceridemia

En nuestra muestra los varones tenían cifras de  $163,1 \pm 120,6$  mg/dl y las mujeres cifras significativamente inferiores de  $116,4 \pm 63,4$  mg/dl. Por edad, el grupo de menor edad tenía niveles de  $133,5 \pm 100,7$  mg/dl frente al grupo de mayor edad con  $118,9 \pm 54,3$  mg/dl.

Aunque los valores de referencia de nuestro hospital considerado normales son de 50-170 mg/dl, recordemos que según la NCEP-ATP III, se consideran normales cifras menores de 150 mg/dl, entre 150-200 mg/dl: cifras límite, 200-500 mg/dl: alto y por encima de 500 mg/dl: muy alto.

A lo largo de los últimos años, ha quedado demostrada en numerosos estudios la estrecha relación entre la obesidad y la hipertrigliceridemia. Connelly en un estudio realizado en Canadá, en 29855 varones y mujeres entre 18-74 años, en los años 1986-1992, observó que los sujetos con niveles elevados de triglicéridos (200-500 mg/dl) y niveles bajos de cHDL tenían mayor prevalencia de obesidad, además de hipertensión arterial, diabetes mellitus, sedentarismo o hábito tabáquico, que aquellos con niveles bajos de triglicéridos (Connelly 1999; Nakanishi 2001).

También, se ha observado una relación directa entre el nivel de triglicéridos séricos superior al percentil 75 y la probabilidad de tener obesidad e hipertensión, con una OR de 2,9 (IC 95%; 2,0-4,3) y 1,7 (IC 95%; 1,1- 2,9), respectivamente, asociación incluso más intensa cuando se añade un HDL colesterol bajo (Nakanishi 2001) y con diabetes tipo 2 con una OR de 3,1 (IC 95%; 1,4-6,9), historia de padres con hipertensión con una OR de 1,3 (IC 95%; 1,0-1,8) e historia de padres con diabetes tipo 2 con OR de 1,7 (IC 95%; 1,2-2,3) (Frontini 2001).





La hipertrigliceridemia se ha asociado igualmente de forma significativa al riesgo de desarrollar un síndrome de resistencia insulínica y obesidad periférica y central. La grasa visceral, medida por el perímetro abdominal y la insulinemia fueron los mayores predictores de la trigliceridemia (Frontini 2001).

Diferentes estudios determinan diferencias significativas por sexo, en los niveles de triglicéridos, donde los varones presentan niveles más elevados que las mujeres. Esto se observa en nuestro estudio y debe tenerse en cuenta a la hora de establecer un seguimiento más exhaustivo en este grupo poblacional. (Nakanishi 2002; Frontini 2001).

Nuestros resultados muestran que los sujetos más jóvenes tienen cifras de triglicéridos más elevadas pero no de forma significativa, datos que no coinciden con los resultados de otros estudios donde se ve un aumento de estas cifras con la edad.

DeNino intentó demostrar que el aumento de adiposidad visceral con la edad, jugaba un papel fundamental en el empeoramiento del perfil lipídico. Determinó que la grasa abdominal visceral aumentaba con la edad, además de disminuir la sensibilidad insulínica, únicamente, en mujeres mayores. Concluye que estas diferencias de grasa visceral explican una parte pequeña del descenso en la sensibilidad insulínica en mujeres no obesas y que había un aumento con la edad de las cifras de colesterol total, triglicéridos y LDL colesterol, asociado estrechamente con estos cambios en el tejido adiposo (DeNino 2001).

Los hallazgos de la importancia de la acumulación de grasa visceral en el empeoramiento del perfil lipídico con la edad, es consistente con otros estudios y se relaciona con la localización de esta, puesto que la grasa abdominal libera altos niveles de ácidos grasos que se dirigen a la circulación portal que empeora el metabolismo hepático, se reduce el aclaramiento hepático de la insulina con aumento de VLDL y glucosa hepática, sin observarse esto con el tejido subcutáneo (Lemieux 1995).



## 10.-DISCUSIÓN

Aunque ha habido mucha controversia durante décadas, sobre el papel de los triglicéridos como factor de riesgo para enfermedad coronaria, actualmente, existen muchas evidencias de que los niveles de triglicéridos son predictores independientes de enfermedad cardiovascular coronaria, ya que es un marcador de fenotipo de lipoproteínas aterogénicas, denominada triada lipídica, que consiste en un aumento de triglicéridos, de partículas pequeñas LDL y disminución de HDL colesterol. Además, es un marcador trombótico y hemostático ligado a aterosclerosis y trombosis y se asocia con resistencia insulínica y obesidad (Miller 1998 y 2011). Se concluyó que la hipertrigliceridemia, combinada con unos niveles de LDL-colesterol altos y una relación LDL-colesterol/ HDL-colesterol mayor de 5, suponía un riesgo de hasta seis veces mayor de presentar un evento cardiovascular (Cullen 2000).

Otro punto muy importante es que los niveles considerados como “normales” son predictores de nuevos eventos de enfermedad arterial coronaria, lo que obliga a replantearse el punto de corte considerado como patológico por la NCEP-ATP III.

En el estudio de Miller, valores por encima de 100 mg/dl presenta un riesgo relativo de 1,5 de presentar estos eventos, en comparación con sujetos con niveles menores de 100 mg/dl (Miller 1998). Frontini también incide en este punto, de manera que el fenotipo de lipoproteínas aterogénicas también es prevalente para rangos de 100 a 150 mg/dl y ligeras elevaciones consideradas normales, actualmente, se asocian a riesgo de enfermedad arterial coronaria (Frontini 2001).

### 10.7.2. Colesterol HDL

En nuestra muestra, las mujeres significativamente tuvieron cifras superiores de cHDL de  $56,5 \pm 13,9$  mg/dl frente a los varones con  $45,5 \pm 8,1$  g/dl. Por edad, el grupo más joven tenía menores cifras de  $52,01 \pm 5,3$  mg/dl y el grupo de más de 45 años de  $56,2 \pm 13,6$  mg/dl. Los datos estaban dentro del rango normal de nuestro laboratorio (35-70 mg/dl).

Nuestros resultados coinciden con los datos encontrados en los estudios, en los que se observa que el colesterol HDL aumentaba con la edad (DeNino 2001). También, existe una clara diferencia sexual dónde las mujeres presentan habitualmente valores superiores a los varones, probablemente influenciada por factores como el alcohol, la edad, el IMC, los niveles de triglicéridos y cLDL y el consumo de tabaco.

Como es sabido, hay una relación inversa entre los niveles de HDL-colesterol y el riesgo coronario, incluso entre pacientes con un LDL-colesterol inferior a 60 mg/dL (Conelly 1999).

La gran relación existente entre los niveles séricos de triglicéridos, los niveles HDL-colesterol, los niveles de LDL-colesterol y la enfermedad cardiovascular sugiere una interacción metabólica entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las lipoproteínas ricas en ésteres de colesterol, aumentando el riesgo de infarto de miocardio (Haase 2012; Nakanishi 2002).

La obesidad se relaciona con la dislipemia, generalmente, a través de un descenso en cHDL, que desempeña un papel importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el mecanismo que vincula la obesidad y niveles bajos de cHDL no está claro. Estudios previos se centraban en que la alteración de cHDL era subsecuente a los niveles elevados de triglicéridos. Actualmente, se piensa que el tejido adiposo y el hígado son los elementos fundamentales en esta explicación, a través de nuevas vías moleculares como el microRNA.



## 10.-DISCUSIÓN

La obesidad no solo afecta a la concentración plasmática de cHDL sino que también altera su funcionalidad haciendo que pierda capacidad protectora y se conviertan en aterogénicas. La función antioxidante del cHDL está alterada en obesos, en comparación con sujetos normales. Además de una alteración en la cantidad y calidad de esta molécula, hay un aumento en el aclaramiento del cHDL así como disregulaciones de las adipoquinas como consecuencia de la obesidad que también, influyen en el cHDL (Wang 2011).

En el estudio de Framingham Offspring Study, se encontró que el IMC se asociaba inversa y linealmente con las concentraciones de cHDL y parecía ser mayor con la obesidad central (Lamon-Fava 1996). En diferentes estudios se ha observado que los niveles de cHDL se correlacionan con el perímetro abdominal (Navarro 2010).

La prevalencia de colesterol HDL bajo en individuos con sobrepeso y obesidad es variable. En sujetos con un  $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$  es del 40,6% en mujeres y 31,1% en hombres y puede ocurrir en presencia o ausencia de hipertrigliceridemia. La causa de esta heterogeneidad no está clara y puede atribuirse a diferentes grados de adiposidad visceral y resistencia insulínica (Mooradian 2008).

Fu realizó un estudio en el que halló que la prevalencia de dislipemia aumentaba con la elevación del IMC y la dislipemia era más frecuente en varones obesos que en mujeres obesas (65,4% vs. 42,3%,  $p < 0,01$ ). Sin embargo, esta diferencia por género descendía gradualmente con la edad. El riesgo de hipercolesterolemia, altos niveles cLDL, bajos niveles cHDL e hipertrigliceridemia en obesos varones era de 1,6, 2,9, 2,4, y 2,7 veces más que en hombres con peso normal y era 1,3, 1,9, 1,7 y 2,1 veces mayor en mujeres obesas, que aquellas con peso normal. Inesperadamente, el porcentaje de dislipemia en la población obesa y con sobrepeso no era significativamente mayor que la población con peso normal (Fu 2010).

### 10.7.3. Glucemia

No hubo diferencias por sexo en las cifras de glucemia. Los varones tuvieron valores medios  $103 \pm 23,6$  mg/dl, encontrándose en rango patológico y las mujeres tuvieron  $94,5 \pm 17,4$  mg/dl.

La obesidad es el factor de riesgo modificable más importante de esta enfermedad, por lo que se comporta como un predictor de diabetes. El vínculo entre obesidad e intolerancia a la glucosa, a través de la hiperinsulinemia es conocido. Además, altera el perfil lipídico y la tensión arterial, donde la obesidad es un factor de riesgo conocido para su desarrollo ya que requiere más nivel de insulina por la resistencia insulínica, relacionada con el aumento del IMC, para poder mantener una buena tolerancia glucosa aumentando el estrés de las células beta.

Numerosos estudios han mostrado que el grado de sobrepeso, el cambio de peso y la duración del sobrepeso son factores separados predictores de esta enfermedad. En obesos, la pérdida de peso lleva a un aumento de la sensibilidad insulínica en proporción con el grado de pérdida de peso y puede descender el riesgo de desarrollar DM, reduciendo la resistencia insulínica y el estrés de las células beta, que es el factor último responsable de la hiperglucemia (Ferrannini 1998).

Nguyen estudió la prevalencia de diabetes con el aumento de la severidad de la obesidad y la distribución de HbA1c en diabéticos que participaron en el último NHANES entre 1999-2006. Había 2894 (13,6%) sujetos con DM de los 21205. El 80,3% de los diabéticos tenían sobrepeso ( $IMC \geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>) y un 49,1% de los diabéticos tenían obesidad ( $IMC \geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>).

La prevalencia de diabetes se incrementó con el aumento de peso desde el 8% con peso normal hasta el 43% de sujetos con obesidad. La media de glucosa en ayunas y HbA1c era mayor para diabéticos con  $IMC < 25$  Kg/m<sup>2</sup> sugiriendo una severidad importante de la enfermedad, mientras que la insulina y el péptido C eran mayores en diabéticos con  $IMC$  de  $35$  Kg/m<sup>2</sup>, sugiriendo un estado de insulino resistencia. En esta muestra representativa, un 25% de los diabéticos tienen mal control glucémico y la mitad son obesos, de ahí la importancia de la pérdida de peso como medida importante (Nguyen 2011).



## 10.-DISCUSIÓN

Está demostrado de forma continua en la literatura científica que la DM es un factor de riesgo cardiovascular independiente de la edad, sexo, dislipemia e hipertensión.

Los sujetos con diabetes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2 a 4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular.

En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los sujetos con diabetes y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas.

El riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular y global también está aumentado en los pacientes con síndrome metabólico y en situación de prediabetes, oscilando este riesgo entre 1,5 y 2 veces superior a la población general.

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso apoyan que la diabetes, en general, debe ser considerada una situación de alto riesgo cardiovascular, fundamentalmente la diabetes tipo 2 con otros factores de riesgo cardiovascular y la mayoría de los diabéticos tras 10 años del diagnóstico. Además, la diabetes debe considerarse de muy alto riesgo cardiovascular en las siguientes situaciones: enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, resistencia a la insulina y síndrome metabólico con 4 o 5 componentes, presencia de múltiples factores de riesgo como dislipemia, hipertensión arterial y tabaco o existencia de insuficiencia renal o albuminuria. (Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009).

#### 10.7.4. Hipertensión arterial

No hubo diferencias por sexo en las cifras de tensión arterial, pero sí se objetivó que aumentaba significativamente en los grupos de mayor edad.

Los varones presentaban cifras de tensión sistólica  $130,5 \pm 13,3$  mmHg y las mujeres de  $128,5 \pm 15,6$  mmHg. Al clasificar por edad, el grupo de más de 45 años tenían cifras de  $136,4 \pm 15,6$  mmHg frente a  $121,4 \pm 10,2$  mmHg. En relación con la tensión diastólica, los varones presentaron valores de  $82,5 \pm 8,7$  mmHg frente a  $82,3 \pm 8,5$  mmHg y los sujetos menores de 45 años, cifras de  $79,3 \pm 7,5$  mmHg frente a  $85,4 \pm 8,5$  mmHg.

La obesidad es un factor de riesgo para la hipertensión, tal y como se ha demostrado en numerosos estudios (Brown 2000; Huang 1998). En un estudio prospectivo de mujeres entre 30-55 años con riesgo de desarrollo de HTA, se observó que era 2 veces más frecuente en el grupo con un IMC de  $24,9-24$  Kg/m<sup>2</sup> y 6 veces en el grupo de  $31$  Kg/m<sup>2</sup>, en comparación con un IMC menor de  $20$  Kg/m<sup>2</sup>.

La pérdida de peso de  $5-9,9$  Kg reducía el riesgo de desarrollar hipertensión un 15% mientras que la ganancia de  $2,1-4,9$  Kg aumentaba un 29% el riesgo, comparado con el grupo más estable con cambios de menos de  $2$  Kg (Huang 1998). La prevalencia de la hipertensión aumentaba con el IMC y con la edad en la cohorte NHANES III (Brown 2000).

El vínculo entre la obesidad y HTA no es claro y es complejo, parece ser que se produce, a través de los sistemas neuroendocrinos y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el SNS, promoviendo la resistencia insulínica, resistencia leptínica, hipercortisolemia, aumento de actividad procoagulante y disfunción endotelial, así como un aumento de reabsorción de sodio. Cuando existe resistencia insulínica se pierde el efecto vasodilatador aunque persiste la reabsorción de sodio. La hiperinsulinemia estimula de forma crónica el tono simpático y la antinatriuresis (Lau 2006).



## 10.-DISCUSIÓN

La obesidad, en sí misma, tiene efecto sobre los riñones aumentando el sodio y el tejido adiposo elabora angiotensina. La distribución de grasa es importante sobre todo a nivel central ya que estimula factores metabólicos, dando lugar a un síndrome cardiometabólico, donde la tensión arterial sistólica y diastólica guardan una relación lineal con el IMC y el perímetro abdominal (Aneja 2004).

En base a esto podemos deducir la importancia de las intervenciones en el estilo de vida en la hipertensión.



## 10.8. SÍNDROME METABÓLICO

En nuestra muestra de sujetos con sobrepeso y obesidad, el 53,8% presentaba SM mientras que el 46,2% no lo tenía.

Al considerar cada factor individual según los criterios de la IDF, El 99,4% tenía un valor de perímetro abdominal patológico, a continuación el 48,7% tenía cifras alteradas de tensión sistólica y el 42,9% cifras alteradas de tensión diastólica. El 38,5% presentaba cifras patológicas de glucemias, el 28,7% cifras patológicas de cHDL y por último, el 23,6% presentaba alteración en los valores de triglicéridos.

En nuestra muestra, en los sujetos que tenían SM se agrupaban los factores de la siguiente manera, además del perímetro abdominal, el 58,9% tenía 2 factores de riesgo, el 34,2% tenía 3 factores y el 6,8% tenía 4 factores. Dentro de los sujetos sin SM, el 41,2% no tenía ningún factor de riesgo y el 58,8% tenía 2 factores de riesgo.

Al clasificar por sexo, según la IDF, solo la tensión arterial mostraba diferencias, habiendo una mayor prevalencia de tensión arterial sistólica alterada en varones.

Por edad, los sujetos más mayores tuvieron mayor prevalencia de glucemia, tensión sistólica y diastólica alterada.

La hipertensión, coincidiendo con otros estudios, es el factor más prevalente del síndrome metabólico oscilando su prevalencia entre el 50-70% de los sujetos con síndrome metabólico.

Hay que destacar que no hay ningún estudio de la revisión literaria que analice la prevalencia de síndrome metabólico y sus factores de riesgo asociados en poblaciones con sobrepeso y obesidad en población adulta en España y hay muy pocos en otras poblaciones. Sí se han realizado estudios para analizar esta prevalencia en población infantil y adolescentes.

En uno de los estudios encontrados, Al-Sarraj en el año 2010, reclutó a 227 sujetos con sobrepeso y obesidad de los Emiratos y el 40,5% de la muestra tenía síndrome metabólico. Los factores que se asociaban de forma más importante con este fueron el perímetro abdominal, la tensión arterial y los niveles bajos de cHDL. Solo el 7% tenía hipertrigliceridemia (Al-Sarraj 2010).



## 10.-DISCUSIÓN

Ishizaka al analizar los cinco componentes del síndrome metabólico también consideraba que la HTA era el factor más frecuente con un 85% en varones y un 87% en mujeres y además originaba una OR de 1,43 para el desarrollo de placas carotídeas ateroscleróticas. Cuando se aplicaba esto a individuos sin HTA, la prevalencia de SM se encontró solo en un 4%, lo que indicaba la importancia del control de la TA, que tenía efectos beneficiosos en otros factores de riesgo como el desarrollo de arteriosclerosis carotídea o SM (Ishizaka 2005).

Franco determinó al examinar 4722 participantes de la cohorte Framingham atendidos en los años 1987, 1991 y 1995, que el 23,5% tenían SM definido por los criterios de la ATP III. La prevalencia de los componentes fueron del 25,7% para el perímetro abdominal, 38,7% para el HDL colesterol, 23,8% la hipertrigliceridemia, 48,4% la HTA y 18,9% la hiperglucemia. Las mujeres tenían más hipertrigliceridemia, HTA e hiperglucemia que los varones.

Solo dos de las 5 triadas tenían impacto en incidencia de enfermedad cardiovascular. La que confería más riesgo y era más prevalente era la asociación de HTA, perímetro abdominal elevado e hiperglucemia con la hazard ratio más elevada de 2,36 (IC 95%; 1,54-3,61) y confería 3 veces riesgo de desarrollar mortalidad con una HR de 3 (IC 95%; 1,93-4,94). La segunda triada más prevalente era la de bajo colesterol HDL, hipertensión e hipertrigliceridemia.

Un retraso en el aumento de TA podía explicar la mayor prevalencia en SM en hombres. La tensión arterial juega un papel fundamental en las trayectorias que siguen al desarrollo de SM. La TA elevada en mujeres tiende a llevar a otros factores, mientras que en varones el factor que precede a los otros componentes es la presencia de HDL colesterol bajo, reflejando una diferente actividad en la lipasa, estilos de vida entre sexos, descenso de la actividad física en la edad media en hombres o quizás diferentes puntos de corte.

Aunque las mujeres tienen menos prevalencia de SM que los hombres, sobrepasan a los hombres en obesidad central lo que puede reflejar la acumulación más rápida. Posteriormente, la edad y el efecto de la menopausia en el periodo de observación de 10 años hacen que se equiparen a los varones en otros factores.



Estos dos fenotipos con TA proporcionan un riesgo elevado futuro de enfermedad cardiovascular. Este fue el primer estudio en analizar la prevalencia y progresión del síndrome metabólico y sus factores (Franco 2009).

Ervin analizó 3423 sujetos de 20 años en adelante de la cohorte NHANES en los años 2003-2006. Estableció por orden de frecuencia los factores de riesgo: obesidad abdominal (53%), hipertensión (40%), hiperglucemia (39%), hipertrigliceridemia (31%) y bajo HDL colesterol (25%). Los varones tenían, ajustado a la edad, más hipertrigliceridemia, hipertensión e hiperglucemia que las mujeres y estas tenían mayor obesidad abdominal y bajo HDL colesterol (Ervin 2009).

Para las mujeres, la prevalencia de cada factor de riesgo aumentaba con cada grupo de edad, para varones solo la HTA e hiperglucemia. Los hombres menores de 40 años tenían más probabilidad de obesidad abdominal y entre 40-59 años más hipertrigliceridemia que los menores de 39 años y la prevalencia de los que tenían 60 años no era diferente.

La prevalencia de SM aumentaba con el IMC, en ambos sexos. Solo el 7% de varones que tenía peso normal o infrapeso tenía tres o más factores de riesgo de SM, el 30% de varones con sobrepeso y el 65% de varones obesos cumplían este criterio. Los sujetos con sobrepeso tenían 6 veces más de riesgo que los que tenían peso normal o infrapeso con una OR de 6,17 y los obesos con una OR de 31,92. Las mujeres con infrapeso y peso normal (9%), sobrepeso (33%), obesidad (56%) tenían tres o más factores de riesgo de SM. La OR para el sobrepeso era de 5,48 y para las obesas la OR era de 17.

En función de los criterios de IDF clasificados por sexo y edad, solo había diferencia en la tensión arterial sistólica donde los hombres presentan significativamente mayor prevalencia con un 76,5% frente a 53,35%. El grupo de mayor edad presentó significativamente mayor porcentaje de tensión arterial total (77,2% vs 39%), tensión sistólica (74,7% vs 21%), tensión diastólica (57,1% vs 28,6%), glucemia (57% vs 19,5%) y síndrome metabólico (57,1% vs 28,6%).



## 10.-DISCUSIÓN

Los hombres presentaban niveles superiores de tensión arterial, aunque parece que tras la menopausia en las mujeres, aumentan los niveles de TA e incluso supera al de los varones, además de que con la edad no solo aumenta el síndrome metabólico sino también, la tensión arterial sistólica, diastólica y la glucemia (Reckelhoff 2001).

Soto estudió la prevalencia de SM en una población gallega con sobrepeso y obesidad entre 1996-2003, con una edad entre  $38,27 \pm 15,95$  años. La prevalencia según ATP III fue de 27,6%, EGIR de 15,7% y la OMS de 35,8%. Esto muestra que en la población con obesidad y sobrepeso la prevalencia de SM es más alta que en la población general. En este estudio la prevalencia aumenta con la edad lo que puede estar en relación con el aumento de grasa corporal y con la distribución regional con el aumento de perímetro abdominal y aumenta en pacientes con obesidad frente al sobrepeso. Hay pocos estudios de prevalencia en nuestro medio, pero todos inciden en diferentes clasificaciones. Los de ATP III son los más sencillos (Soto 2005).



## 10.9. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO

La edad media de los pacientes con SM fue de  $49 \pm 15,1$  años, significativamente superior a los pacientes con sujetos con sobrepeso y obesidad sin SM de  $39,9 \pm 14,9$  años.

No se encontraron diferencias por sexo ni en el consumo de alcohol y tabaco, pero sí realizaban más ejercicio los sujetos sin SM con un 44,3% frente al 20,1% de los sujetos con SM, siendo esta diferencia significativa.

### 10.9.1. Edad

En cuanto a la edad, sí que coincide con el resto de estudios en los que se observa que el SM aumenta progresivamente con la edad (Hildrum 2007; Ford 2002; Park 2003; Hu FB 2004; Adam 2005).

Kraja estimó que el porcentaje de padecer SM era 2-3 veces mayor en sujetos mayores de 50 años, en comparación con los más jóvenes y además presentaban una OR de padecer enfermedad arterial cardiaca, 2,5 veces más que los sujetos sin SM (Kraja 2006). Se han encontrado diferentes prevalencias según la etnia, además del sexo y la edad (Razzouk 2009).

### 10.9.2. Sexo

El hecho de que no se encuentre diferencia por género, va en contra de lo que han publicado numerosos autores, en los que la prevalencia de SM es mayor en las mujeres.

Beigh determinó una prevalencia de SM para mujeres del 29% y para varones del 23%. Las mujeres presentaban un IMC más elevado, bajo cHDL, mayor perímetro abdominal e hiperglucemia y los varones mayor HTA e hipertrigliceridemia.



## 10.-DISCUSIÓN

La distribución de factores metabólicos es diferente según el sexo y estas diferencias pueden contribuir de manera diferente al riesgo relativo de complicaciones como la resistencia insulínica. También, puede ser debido a los diferentes puntos de corte en el perímetro abdominal y cHDL, así como al aumento de obesidad progresivo en las mujeres (Beigh 2010).

Lin encuentra una prevalencia del 19,3% en una población en Taiwan. La prevalencia era mayor en las mujeres que en los varones, 23% frente al 16,8%. La distribución de los siguientes factores era significativamente mayor en mujeres: obesidad abdominal, TA y bajo cHDL, mientras que los varones presentaban niveles más altos de triglicéridos (Lin 2013). Otros estudios han ratificado esta mayor prevalencia en mujeres (Mabry 2010).

Las diferencias por sexo se atribuyen, por tanto, a diferencias en la distribución de grasa, a las hormonas sexuales donde el nivel de estrógenos actúa como factor protector, al diferente acúmulo de factores de riesgo que se da en hombres y mujeres, etc.

### 10.9.3. Consumo de tabaco

Hay resultados contradictorios en cuanto a la consideración de que el tabaquismo sea un factor contribuyente a la prevalencia de SM. Hay numerosos estudios que sí establecen esta relación pero también se han descrito varios en los que no hay asociación.

Se piensa que la resistencia insulínica, que en algunos estudios se ha asociado al tabaquismo, puede ser el vínculo existente entre el SM y el consumo de tabaco.

Berlin intentó determinar si el SM se asociaba con el tabaquismo y si el aumento de riesgo de SM en fumadores, era independiente del IMC, comparado con los no fumadores. Se halló que los fumadores actuales tienen mayor riesgo de SM con una OR 1,4 (IC 95%; 1,1-1,7) frente a los no fumadores con una OR de 1 (IC 95%; 0,8-1,1). Presentaban más perímetro abdominal, niveles más bajos de cHDL, elevación de triglicéridos y de PCR, en comparación con los no fumadores. Concluye que fumar se asocia con el SM, a pesar de tener un menor IMC (Berlin 2012).



Lee examinó a un grupo de 4341 coreanos y observó un riesgo relativo de 1,9 (IC 95%; 1,1-3,7) de desarrollo de SM en los fumadores (más de 20 paquetes al año), en comparación con los no fumadores. Estos presentaban una OR de hipertrigliceridemia de 1,4 (IC 95%; 1,0-1,8) y de bajo cHDL de 1,9 (IC 95%; 1,3-2,6) (Lee WY 2005). Hay otros estudios que no encuentran relación (Katano 2010; Carnethon 2004; Ogbera 2010).

#### **10.9.4. Consumo de Alcohol**

Lee, analiza la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de SM y sus componentes. Observa que el perímetro abdominal era mayor en sujetos que bebían más de 200 g/semana, en comparación con los no bebedores y los niveles de cHDL eran mayores en los que consumían alcohol.

El riesgo de desarrollar SM era de 0,7 en bebedores de menos de 200 g/semana, pero no era significativo y era de 0,9 para mayores de 200 y 400 g/semana. El riesgo de SM aumentaba en sujetos que no consumían alcohol (Lee WY 2005).

Lin analiza a una población china y encuentra que en varones que consumen grandes cantidades de vino ( $\geq 50$  g/día), comparado con los que no consumían alcohol, tenían un 53% de riesgo aumentado de tener SM. En mujeres, el consumo de alcohol no tenía relación con el SM. En los que solo consumían cerveza, licor o bebidas mixtas no se encontró una asociación entre SM o sus componentes y la cantidad de alcohol consumido (Jin 2011).

Aquí también vemos resultados contradictorios. Park demostró que el no consumo de alcohol se asociaba con un aumento de riesgo de SM. De hecho, las mujeres que consumían grandes cantidades de alcohol tenían menor riesgo que las mujeres que consumían cantidades ligeras o moderadas (Park 2003). Carnethon concluyó, también, que la no ingesta de alcohol frente al consumo de tres bebidas se asociaba con mayor riesgo de presentar SM (Carnethon 2004).



### 10.9.5. Ejercicio físico

La mayoría de estudios coinciden en la relación inversa existente entre la realización de ejercicio y el desarrollo de SM. En nuestra muestra fue significativamente mayor el número de sujetos sin SM que realizaba ejercicio, comparado con los que tenían SM.

Lee determina que la falta de ejercicio suponía un RR de 1,5 (IC 95%; 1,1-2,1) veces mayor riesgo de desarrollar SM, en comparación con los que hacían ejercicio 5 veces a la semana (Lee WY 2005). Esto coincide con otros estudios (Park 2003). La actividad física moderada se relaciona inversamente con los componentes del SM. El ejercicio es un factor protector frente al desarrollo de SM (Carnethon 2004).

Workalemahu, aparte de encontrar una relación inversa entre la actividad física y el riesgo de desarrollar SM entre hombres y no mujeres, encontró que había una asociación inversa entre el perímetro de cintura elevado e hipetrigliceridemia en varones pero no en mujeres, probablemente por el pequeño tamaño muestral (Workalemahu 2013).



## 10.10. ANTROPOMETRÍA EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO

El peso y el IMC fueron superiores en sujetos con SM. Los individuos con SM tenían medias de peso de  $97,7 \pm 20,2$  Kg frente al  $89,9 \pm 18,5$  kg. En cuanto al IMC, los valores eran de  $37,8 \pm 7,7$  Kg/m<sup>2</sup> frente a  $34,3 \pm 5,5$  Kg/m<sup>2</sup>.

Al clasificar según la SEEDO, nos encontramos que todas las formas de obesidad son más prevalentes en sujetos diagnosticados de SM, no así el sobrepeso. Lo mismo ocurre al aplicar los criterios de la OMS, donde los sujetos con SM tienen más porcentaje de obesidad en todas las categorías, salvo en la preobesidad.

En los pliegues, solo la circunferencia del brazo fue significativamente mayor en sujetos con SM con  $36,2 \pm 5,1$  cm frente a  $34,3 \pm 4,8$  cm. Recordemos que la media sin categorizar por SM era de  $32,5 \pm 7,8$  cm. No se encontraron diferencias al utilizar los percentiles de Alastrué y Frisancho.

En cuanto a los perímetros, los sujetos con SM tenían mayor perímetro abdominal con  $112 \pm 13,8$  cm frente a  $104,7 \pm 13,2$  cm y el ICC era de  $0,93 \pm 0,61$  frente a  $0,89 \pm 0,07$ , lo cual concuerda con los estudios donde el ICC y el perímetro abdominal son predictores importantes de SM, además de riesgo cardiovascular.

Como comentamos inicialmente, prácticamente no hay estudios en población española de prevalencia y características de sujetos con síndrome metabólico. Al revisar la literatura hemos encontrado muy poca información.

Hernández Tamayo, describió las variables antropométricas de una población chilena con SM, que se caracterizaba por presentar valores medios superiores de peso, talla, circunferencia abdominal e IMC (Hernández Tamayo 2011).



## 10.-DISCUSIÓN

El riesgo de síndrome metabólico se correlaciona con índices de obesidad. En función de esto, se han realizado diferentes estudios que han tratado de determinar el valor de las medidas antropométricas como predictores de riesgo de síndrome metabólico. El IMC y el perímetro abdominal son los dos elementos que predicen mejor el riesgo de desarrollar SM. Kawada, describe el riesgo de SM para un IMC de 24,5-26,5 Kg/m<sup>2</sup> y/o > 26,6 Kg/m<sup>2</sup> de 2,43 y 3,27, respectivamente. En cuanto al perímetro, la OR de riesgo para SM, aumenta con el rango del perímetro; para 76-81 cm una OR de 1,66; 81,5-85,9 cm: OR de 1,74; 86-90,9 cm una OR de 2,37 y ≥ 91 cm una OR de 2,84 (Kawada 2009).

En un estudio en adolescentes taiwaneses, un IMC o un perímetro abdominal alto, aumentaba de 10 a 20 veces la odds de SM, en comparación con los sujetos normales (Chu 2011).

Yang hace un artículo de revisión de la literatura sobre el uso de la antropometría para pronosticar el riesgo de SM o enfermedad cardiovascular, entre otros. Encuentra que el perímetro abdominal tiene una alta correlación con el SM, al igual que el índice cintura-cadera y el ratio índice cintura/altura/índice cintura cadera (Yang 2011).

Teniendo en cuenta que el perímetro abdominal, así como la obesidad, se relacionan estrechamente con la patogenia del síndrome metabólico que aumenta progresivamente con la edad, los resultados obtenidos en nuestra población son coherentes con los ya descritos, ya que nuestros sujetos con SM presentan mayor peso, IMC y perímetro.

Los pliegues se han constituido como predictores de resistencia insulínica y de tolerancia anormal de la glucosa (Sievenpiper 2001), pero no hemos encontrado artículos en adultos que exploren la asociación de los pliegues con el SM. Teniendo en cuenta que los pliegues son una medida de la reserva grasa y muscular corporal, cabría esperar encontrar valores elevados, aunque no podemos comparar con otra población adulta, ni establecer si hay diferencias entre obesos con SM y sin SM.



## 10.11. IMPEDANCIOMETRÍA EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO

Recordemos que la bioimpedanciometría es un método muy útil para estimar la composición corporal y por tanto se puede utilizar en el screening de síndrome metabólico. Los sujetos con SM presentaron significativamente, menor resistencia y reactancia con mayor componente de agua extracelular, masa grasa y masa muscular.

En nuestro caso no hay una correlación entre resistencia y masa libre de grasa, ya que presentan menor resistencia que los sujetos sin SM pero mayor masa libre de grasa, cuya diferencia con el otro grupo no es significativa. Como es lógico, presentan mayor masa grasa y no hay diferencias en el ángulo de fase, a pesar de que se han descrito en estudios una correlación con el IMC. Al presentar mayor masa libre de grasa, también es coherente que presenten un mayor componente de agua extracelular.

No hemos encontrado en la revisión bibliográfica estudios con valores de referencia establecidos para una población ya diagnosticada de síndrome metabólico y aunque podemos deducir, parcialmente, los hallazgos obtenidos, no podemos establecer conclusiones claras.



## 10.12. INGESTA DE MACRONUTRIENTES Y MICRONUTRIENTES EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO

No se objetivaron diferencias sobre el consumo de macronutrientes. Solo incumplían en mayor porcentaje la ingesta de carbohidratos, los sujetos obesos sin síndrome metabólico, en comparación con los sujetos con SM.

El efecto de los macronutrientes y el SM permanece controvertido. Hay pocos estudios en los que se revise la ingesta de macronutrientes y síndrome metabólico.

Cabello-Saavedra, encontró que una dieta rica en fibra y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) se correlacionaba con un menor riesgo de SM, en sujetos con alto riesgo cardiovascular. Usando los criterios de la IDF para SM, había una relación inversa entre la ingesta de fibra y SM y una asociación directa entre la ingesta de carbohidratos y SM con una OR de 1,71 (IC 95%; 1,05-2,79), comparando el quintil más alto con el más bajo (Cabello-Saavedra 2010).

McKeown, realizó un estudio transversal para analizar la asociación entre carbohidratos de la dieta, resistencia insulínica y la prevalencia de SM, en 2834 sujetos de la cohorte Framingham. Encontró que la prevalencia de SM era significativamente menor en sujetos en el quintil más alto de ingesta de fibra cereal e integral. La ingesta total de fibra, carbohidratos, fibra de vegetales, fruta y legumbre no se asociaba con la prevalencia de SM (McKeown 2004).

Paletas analizó la dieta en una población griega de sujetos obesos y con sobrepeso para ver la asociación entre los hábitos dietéticos y la prevalencia de SM. Se clasificaron en 3 grupos: uno que seguía la dieta mediterránea y otro que no seguía la dieta mediterránea y que se subdividió en ingesta elevada de hidratos de carbono e ingesta elevada de grasa, sin que existiese diferencias de consumo de calorías en los tres grupos. La adherencia a la dieta mediterránea se asociaba con menor prevalencia de SM (27,3%, 69,2% y 60,4% para dieta mediterránea, rica en carbohidratos y en grasa, respectivamente;  $p = 0,006$ ) (Paletas 2010).



Skilton estudió la asociación de carbohidratos, proteínas, grasas y alcohol de la dieta con el SM y sus componentes, en un estudio transversal de 1626 sujetos. Concluyó que una dieta alta en carbohidratos, baja en grasa y con una ingesta moderada-baja de alcohol, reducía la prevalencia de SM (Skilton 2008). Contrario a esto, Park encuentra que los varones con dieta rica en carbohidratos tienen más riesgo de desarrollar SM, probablemente, a través de un descenso en cHDL y un aumento de los triglicéridos (Park 2003).

Carnethon también determina que una dieta rica en carbohidratos y baja en fibra se asociaba con un aumento de riesgo de SM (1,3 a 1,9), probablemente por alteraciones en la sensibilidad insulínica (Carnethon 2004).

Freire, estudió una población de 412 hombres y 465 mujeres, brasileños japoneses. Determinó que la dieta grasa parecía incrementar el riesgo de SM. Los sujetos en el quintil más alto de consumo de grasa tenía una OR de 5 (IC 95%; 58–16,00;  $p=0,005$ ), en comparación con el quintil más bajo (Freire 2005).

Brunner observó que en los hombres, el consumo elevado de ácidos poliinsaturados y carbohidratos se asociaba a un menor índice cintura cadera, triglicéridos y cLDL y la ingesta de carbohidratos a un menor IMC, de forma significativa. Esto era similar en mujeres, salvo por una asociación positiva entre ácidos poliinsaturados e IMC e ICC. Los componentes de la dieta no se asociaban con SM, salvo el colesterol y proteínas en hombres (Brunner 2001).

Encontramos un estudio en indios americanos donde se observó una relación inversa entre la ingesta de PUFA y SM y HOMA y donde el género podía modificar la asociación entre la ingesta dietética, SM y la resistencia insulínica. Una posible explicación es que en las mujeres las fuentes de CH simples también contenían fibra, sin embargo, la mayoría de estudios no encontraron una asociación significativa entre la ingesta total de CH y estimaciones de resistencia insulínica, por lo que parece improbable esta influencia y puede estar debido a grasas específicas o fuentes de CH (Eilat-Adar 2008).

También, encontramos algún estudio en el que no se encuentra ninguna asociación entre la ingesta dietética y la prevalencia de SM, probablemente por las características de la muestra (Bruscatto 2010).



## 10.-DISCUSIÓN

Maki encontró que los mayores niveles de 25-OH vitamina D en mayor o menor medida y la mayor ingesta de vitamina D se asociaba con una menor prevalencia de SM (Maki 2012).

Fung estudió 4727 varones negros y blancos para establecer la relación de la dieta y de suplementos de vitamina D con la incidencia de SM y encontró que había una relación inversa entre ingesta de vitamina D y la dieta con el desarrollo de SM, tras un seguimiento de 20 años (Fung 2012).

Liu en una cohorte de mujeres americanas encontró una menor prevalencia de forma significativa entre el SM y la mayor ingesta de calcio, aunque se apreciaba una asociación inversa similar con la ingesta de vitamina D, que no fue significativa. (Liu 2005). En otros estudios también se confirma la relación inversa entre la ingesta de calcio y SM (Cho 2009).



## 10.13. BIOQUÍMICA EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO

Los sujetos con SM tenían niveles superiores de GOT, GPT, FA aunque seguían estando dentro del rango de la normalidad.

Hanley investigó la asociación de las transaminasas y otros marcadores hepáticos, incluido la PCR y la incidencia de SM. Los sujetos en el mayor cuartil de GPT, FA y PCR tenían mayor riesgo de SM que los que estaban en el cuartil más bajo. La GPT tenía una OR de 2,50 (IC 95%; 1,38-4,51), la FA una OR de 2,28 (IC 95%; 1,24-4,20) y la PCR una OR de 1,33 (IC 95%; 1,09-1,63). Los sujetos en el mayor cuartil de la ratio GOT/GPT tenían significativamente menor riesgo de SM.

El mecanismo que podía explicar esto es que son los marcadores de grasa hepática, que como hemos comentado varias veces, tienen efectos negativos asociados a la resistencia insulínica, independientemente del peso (Hanley 2005).

Nakanishi muestra que la GGT no solo predice el desarrollo de SM sino también la DM tipo 2, en hombres japoneses de media edad (Nakanishi 2004).

Sherpoi analiza una población de 271 obesos que se divide en dos grupos según tengan SM. El grupo con SM tiene significativamente niveles de transaminasas más elevadas. Los obesos con SM tienen más alteraciones hepáticas en probable relación con la esteatosis hepática y resistencia insulínica, en relación con el excesivo flujo de ácidos grasos libres (Sherpoi 2005).



## 10.14. HORMONAS EN POBLACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO

Los sujetos con SM no se diferencian respecto a los obesos en los niveles de osteocalcina, leptina o adiponectina. Presentan niveles más altos de insulina pero dentro del rango de la normalidad y mayor índice de resistencia insulínica, lo que es lógico por el aumento del perímetro abdominal y la obesidad central y niveles más elevados de TNF-alfa.

### 10.14.1. Adiponectina

Niveles bajos de adiponectina se relacionan con el riesgo de SM. A continuación mostramos diferentes estudios.

Choi observó que los sujetos con SM tenían significativamente menor concentración de adiponectina que los sujetos sin SM. Además, estaba negativamente correlacionada con factores de riesgo como el IMC, ICC, TA y glucosa y se correlacionaba positivamente con niveles elevados de cHDL. Concluyó que los niveles bajos de adiponectina se asocian independientemente con el riesgo de DM tipo 2 y de SM en coreanos ancianos (Choi 2004).

Mohan también determinó que niveles bajos de adiponectina se asociaba per se, con el SM y con numerosos de sus componentes como DM, resistencia insulínica y dislipemia, en una población urbana del sur de India (Mohan 2005).





### **10.14.2. Insulina basal y HOMA**

Basándose en la teoría de que la hiperinsulinemia es un factor fisiopatológico importante del SM, Sung estudió 2350 coreanos que no tenían SM y los siguió durante 5 años. Los dividió en función de los cuartiles de insulina y observó que el 16,4% de los sujetos con el cuartil más alto de insulina desarrolló SM y tenían 5 veces más de riesgo de desarrollarlo que los del cuartil más bajo, por lo que niveles de insulina elevados eran predictores futuros de SM (Sung 2011). Otros estudios han confirmado esta teoría (Han 2002; Liese 1997).

Park establece que la OR para SM era significativamente mayor en sujetos con altos niveles de resistencia insulínica, en relación con los que tenían niveles más bajos. Los niveles de HOMA y de insulina en ayunas se incrementaban, a medida que aumentaban los componentes de SM (Park 2005).

En el estudio San Antonio Heart Study, los sujetos con SM, usando criterios de APT y WHO, tenían mayor edad, niveles más elevados de insulina en ayunas y de HOMA y predecía mayor riesgo de enfermedad arterial cardiaca, en comparación con los que no tenían SM (Meigs 2003).

El riesgo de SM aumenta con los niveles de percentiles de HOMA-IR. El punto de corte óptimo en este estudio es de 1,775 en no diabéticos. Los valores probablemente varíen según la edad, ya que los individuos mayores tienen más insulino resistencia y los factores raciales también tienen importancia en la resistencia insulínica. El uso de puntos de corte diferentes es una de las razones de las inconsistencias entre diferentes estudios, sabiendo que el SM no es siempre sinónimo de resistencia insulínica (Esteghamati 2010).



### **10.14.3. Leptina**

Galletti observó que la leptina plasmática circulante era un predictor de SM, en particular de tensión arterial sistólica elevada y de intolerancia a la glucosa. Una diferencia de una desviación estándar de la concentración de base, se asociaba con un riesgo de 1,58 veces de desarrollar SM (Galletti 2007).

Los niveles de leptina se correlacionan con riesgo cardiovascular en varones y mujeres. El aumento de niveles de leptina se asocia a SM en ambos sexos. Los sujetos en el cuartil más alto, en comparación con el más bajo de leptina tienen una OR de 6,14 y 2,94 para hombres y mujeres, respectivamente, de tener SM (Li 2011).

Los niveles de leptina elevados predicen el desarrollo de SM y no cambia la asociación al estratificar en obesos y no obesos, por eso es independiente del IMC. La reducción de niveles de leptina puede tener efectos metabólicos y cardiovasculares protectores (Yun 2010).

La hiperleptinemia es un factor de riesgo de enfermedad arterial coronaria y de SM en diabéticos. La medida de insulino resistencia y leptina podría utilizarse como screening en sujetos con alto riesgo cardiovascular (Kim SK 2008).

Aunque nuestros sujetos con SM presentan niveles elevados de leptina, en el análisis de regresión logística no se identificó como un factor predictor.

### **10.14.4. TNF-alfa**

Los niveles de TNF-alfa, al igual que en nuestro estudio, están significativamente más elevados en sujetos con SM, en comparación con los sanos. Puede ser un marcador precoz que indica la existencia de un estado de inflamación subclínico asociado a SM, obesidad y DM (Lubitskaia 2009; Gurrola-Díaz 2009).

## 10.15. OSTEOCALCINA Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

En nuestra muestra, tanto los varones como los sujetos de más edad, presentaban significativamente mayores cifras de OC, al comparar con las mujeres y los sujetos más jóvenes.

Al clasificar en dos percentiles por encima de 75 y por debajo de 75, no se obtuvieron diferencias en el consumo de alcohol, tabaco o la realización de ejercicio.

### 10.15.1. Edad

Nuestros resultados coinciden con la mayoría de los publicados en la literatura científica. Aunque la mayoría de los estudios apuntan que la OC aumenta con la edad, hay alguno en el que se ha observado que disminuye o bien no se modifica. Esto refleja la heterogenicidad de los niveles del remodelado.

Epstein determinó que los niveles de OC aumentaban con la edad en ambos sexos y era mayor en las mujeres en todas las franjas de edad (Galli 1985, Del Pino 1991). El pico de subida más importante ocurría en mujeres entre 40-49 años (Epstein 1984). Del Pino tras revisar diversos autores, concluye que los niveles de OC aumentan hasta los 20 años, disminuyen y se estabilizan para presentar otro nuevo aumento a los 30-45 años (Del Pino 1991).

Otros estudios muestran que disminuyen con la edad (Price 1980; Sheng 2013). Vanderschueren refiere que los niveles de OC disminuyen con la edad en ambos sexos, habiendo un aumento significativo en las mujeres en torno a los 60 años (Vanderschueren 1990). Otros aportan que no hay ningún cambio con la edad (Catherwood 1985).



### 10.15.2. Sexo

Los varones tienen niveles más elevados que las mujeres (Price 1980; Vanderschueren 1990; Sheng 2013). Del Pino no solo muestra que los varones tienen niveles superiores de OC que las mujeres, sino que esta diferencia se observa en todos los rangos de edad. Además, recalca la importancia de la menopausia, donde no hay diferencias significativas entre la premenopausia y los dos primeros años de la postmenopausia, aumentando sus niveles tras ese periodo. También, hay algún estudio en el que se ha encontrado que los niveles son mayores en mujeres (Epstein 1984).

Lee, hace una revisión general sobre la OC. Esta hormona tiene una gran variación diurna, con un pico precoz en la mañana (04:00 horas). Es estacional, ya que disminuye de Enero a Julio y aumenta durante el invierno. Durante el ciclo menstrual, aumenta en la fase lútea. Los niños presentan valores mayores que los adultos, aumentan en la pubertad y es mayor en varones que en mujeres, con un incremento en estas últimas en la quinta década. En la postmenopausia, también hay un aumento que se puede revertir con terapia hormonal. La mayoría de los kits comerciales utilizados aportan rangos de referencia, que muchas veces no reflejan la población en la que se va a medir (Lee AJ 2000).

### 10.15.3. Consumo de tabaco

Se ha encontrado un efecto negativo significativo de fumar sobre los niveles de OC. En un grupo de 510 mujeres en las que se analizó esta relación se observó que tenían menos niveles de 25-OH vitamina D, 1-25-OH vitamina D y PTH (Brot 1999).

Laroche observó que la OC estaba disminuida en fumadores, en comparación con los no fumadores y esto era significativo en hombres, pero no en mujeres. En estudios in vitro, en animales parece que la nicotina deprime o inhibe la proliferación en osteoblastos (Laroche 1999). En resumen, el tabaco se asocia con un descenso en la masa ósea (Ortego-Centeno 1997).



#### **10.15.4. Consumo de Alcohol**

Marrone, estudio la relación entre el consumo de alcohol y los niveles de OC. La abstinencia de alcohol aumenta los niveles de OC (marcador de formación) y de telopéptido C terminal (marcador de resorción), de forma significativa, mientras que el consumo de alcohol reduce estos marcadores. Esto sugiere un mecanismo celular para el aumento de densidad mineral observada en postmenopáusicas que consumen cantidades moderadas de alcohol (Marrone 2012).

Se ha visto en diferentes estudios como la ingesta de alcohol se correlaciona inversamente con los niveles de OC. Kouda, matiza y dice que la ingesta de menos de 55 g/día se relacionaba positivamente con la densidad mineral ósea, mientras que una ingesta superior a esta cantidad, se correlacionaba inversamente con la densidad mineral (Kouda 2011). El alcohol disminuye estos niveles de una manera dosis dependiente (Nielsen 1990), de hecho, en alcohólicos crónicos, tienen niveles bajos de OC pero normales de calcio, magnesio y PTH, lo que sugiere que afecta directamente al osteoblasto.

#### **10.15.5. Ejercicio físico**

El ejercicio de corta o moderada intensidad aumenta significativamente los niveles de OC, inmediatamente tras el ejercicio en sujetos que no son atletas y a los 60 minutos en atletas. Este retraso podría estar en relación con el alto nivel de preejercicio. La OC aumenta tras el ejercicio y probablemente medie la reducción de los niveles de glucosa que ocurre tras este (Nishiyama 1988; Levinger 2011; Coiro 2012).



## 10.16. ANTROPOMETRÍA EN FUNCIÓN DE LA OSTEOCALCINA

En el peso y la talla no hubo diferencias en cuanto a los percentiles de OC, pero sí respecto al IMC dónde los sujetos con menores niveles de OC tenían niveles más elevados, con cifras de  $36,8 \pm 7,2 \text{ Kg/m}^2$  que corresponde a una obesidad tipo II. Los sujetos con OC más elevadas tenían IMC más bajos, de  $33,8 \text{ kg/m}^2$ , correspondiente con obesidad tipo I.

Al clasificar según la OMS y SEEDO no se obtuvo diferencias significativas, pero sí una tendencia importante donde a partir de la obesidad tipo II los sujetos con menor OC tienen mayor obesidad por ambas clasificaciones.

Esto es consistente con diferentes estudios donde el IMC se correlaciona inversamente con OC (Bao 2013; Polgreen 2012; Kinblom 2009; Kanazawa 2009, Hwang 2012; Saleem 2010).

En cuanto al peso, ya hemos comentado previamente que los obesos tienen menor OC que los no obesos (Lee 2010; Kindblom 2009) y como aumentan con la pérdida de peso (Suh 2013).

No se encontraron diferencias en los pliegues, entre ambos percentiles de osteocalcina, a excepción de la circunferencia muscular del brazo.

No hemos encontrado referencias con las que poder comparar estos resultados. Con la clasificación de Frisancho, se observa que la mayor parte de los sujetos se encuentran por debajo del percentil 95, en ambos percentiles de OC. Puede explicarse porque se calcula en función de los otros dos parámetros, que aunque no hay diferencias significativas, sí que son mayores en los sujetos con menores niveles de OC.

En nuestra muestra aunque el valor del perímetro abdominal y de la cadera es mayor en sujetos con menor OC, no alcanzan una significación estadística.

De nuevo, numerosos estudios señalan la asociación inversa entre los niveles de OC y el perímetro abdominal (Celik 2012; Yeap 2012; Bao Y 2011; Movahed 2012; Oosterwerff 2013).



Tampoco hay diferencias en el índice cintura-cadera, describiéndose previamente, una relación inversa entre ICC y OC en mujeres postmenopáusicas (Lee 2012; Chen 2013).



### 10.17. IMPEDANCIOMETRÍA EN FUNCIÓN DE LA OSTEOCALCINA

De todos los parámetros de la impedanciometría, solo aquellos que estaban por debajo del percentil 75, tenían mayor masa grasa de forma significativa que aquellos con niveles de osteocalcina más altos.

Aunque la relación entre los niveles de OC y masa grasa están claramente establecidos, no hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica de algún estudio en el que se haya estudiado la relación de los niveles de OC con la masa grasa medida por impedanciometría eléctrica.

Este resultado es coherente con lo publicado previamente, ya que hemos comentado continuamente como la OC se asocia inversamente a grasa visceral y a todos los parámetros relacionados con la obesidad. Esta asociación va en la línea de lo expuesto en toda la tesis, ya que apunta al vínculo existente entre el hueso y el tejido adiposo.



## 10.18. INGESTA DE MACRONUTRIENTES Y MICRONUTRIENTES EN FUNCIÓN DE LA OSTEOCALCINA

No se encontraron diferencias en la ingesta de macronutrientes y micronutrientes en función del percentil de osteocalcina.

Prácticamente, no hay estudios que analicen la ingesta de macronutrientes y micronutrientes y la relación con osteocalcina. Se han realizado muchos estudios tratando de establecer una relación entre el consumo de proteínas y la densidad mineral ósea, encontrándose relaciones positivas, negativas o indiferentes, pero no se ha analizado en estos casos los niveles de OC.

Hemos encontrado un estudio en el que analizan el efecto combinado de la ingesta de proteínas y el entrenamiento de resistencia, en las concentraciones de OC en atletas. Se observó que los deportistas que con entrenamiento consumían menos de 1,2 g/Kg de proteínas tenían un aumento de OC en respuesta al entrenamiento. La ingesta de proteínas y niveles de OC se correlacionaban positivamente (Ratamess 2007).

En un estudio de seguimiento durante 12 semanas de 100 mujeres con sobrepeso y obesidad, no se obtuvieron diferencias en niveles de OC tras una ingesta rica en proteínas o en carbohidratos (Noakes 2005).

Reddy concluyó que al realizar una dieta restrictiva o baja en hidratos de carbono y por tanto rica en proteínas, los niveles de OC disminuían significativamente. Consecutivamente, se producía una hipercalciuria y una acidosis metabólica que empeoraría la formación ósea, estimularía la resorción y favorecería la formación de cálculos (Reddy 2002).

Kerstetter no encontró diferencias en los niveles de OC en sujetos, al proporcionarles una dieta rica en proteínas, en comparación con una dieta pobre en proteínas (Kerstetter 1999).

Hanks observó en sujetos con dieta reducida en carbohidratos que la insulina y la OC se asociaban positivamente con el contenido mineral óseo, tras 5 semanas de dieta. Es decir, tras una dieta pobre en carbohidratos se asociaba con mayor contenido mineral tras la pérdida de peso y en esa fase estable la OC contribuía significativamente al contenido mineral (Hanks 2012).



## 10.-DISCUSIÓN

En cuanto a las grasas, Fernández-Real estudio tres grupos en los que se consumía dieta pobre en grasa, dieta mediterránea y nueces y dieta enriquecida en aceite de oliva virgen. Tras dos años, esta última dieta se asociaba a aumento en niveles de OC (Fernández-Real 2012).

Kang analizó la ingesta de vegetales y fruta y su relevancia con la OC sérica y deoxipiridolina urinaria. El resultado que se obtuvo es que los carotenos tenían correlación negativa con la OC mientras que las proteínas, CH, calcio, fosforo, zinc e ingesta total tenían una relación negativa con la deoxipiridolina urinaria (Kang 2010).

En otro estudio se observó que en las dietas con carbohidratos reducidos, la insulina y la OC se asociaron positivamente con el contenido mineral óseo (Lynae 2012).

En cuanto a la ingesta de calcio de la dieta y los niveles de OC, se han descrito diferentes resultados. Se ha observado en estudios en los que los sujetos tenían déficit de calcio o se les aplicaba una dieta con restricción en calcio que tenían niveles elevados de OC, así como un aumento de 1-25 dihidroxi vitamina D3 y aumento de la excreción de hidroxiprolina urinaria (Kusuhara 1991; Pietschmann 1991). La ingesta de suplementos de calcio aumentaba los niveles de OC (Liu 2011). En un estudio de Pongchaiyakul, las mujeres en el cuartil de ingesta más elevado de calcio tenían niveles de OC y fosfatasa alcalina menores que aquellas en el cuartil más bajo, mientras que las concentraciones de calcio sérico no eran diferentes (Pongchaiyakul 2011).

También hay estudios en los que no se ha encontrado relación entre la ingesta de calcio y OC sérica (Reid 1993; Michaëlsson 1995).

Hay menos estudios relacionados con la ingesta de vitamina D. Ambroszkiewicz no encuentra relación entre la suplementación de vitamina D y la OC (Ambroszkiewicz 2009; Evans 1989; Lamberg-Allardt 1989).

Se asume habitualmente, que la buena ingesta de calcio, supone una buena ingesta de vitamina D, pero pueden no estar relacionados, considerándose como principal fuente la solar y no la ingesta dietética. Puede que la dieta de nuestra cohorte no sea la misma que cuando adquirieron su pico óseo o que se pierda por otros motivos.



## 10.19. BIOQUÍMICA EN FUNCIÓN DE LA OSTEOCALCINA

De todos los parámetros analizados, los sujetos con menor nivel de OC tenían cifras de creatinina más bajas que aquellos con nivel más alto de  $0,79 \pm 0,13$  mg/dl frente a  $0,87 \pm 0,16$  mg/dl, estando ambos dentro de los niveles normales. Los niveles de fosfatasa alcalina eran más bajos en los sujetos con menor nivel de OC con  $70,9 \pm 21,9$  UI/L, en comparación con los que tienen más OC, con valores de  $82 \pm 26,6$  UI/L. Por último, los sujetos con cifras más bajas de OC tenían cifras de PCR más elevadas  $6,5 \pm 6,7$  mg/dl frente a  $3,5 \pm 3,3$  mg/dl de aquellos con niveles de OC más altos, aunque están dentro del rango normal (0-8).

La PCR es una proteína que indica inflamación aguda sistémica. Es una determinación no específica del tipo o lugar de la inflamación. Generalmente, no hay PCR detectable en la sangre.

Se ha demostrado su utilidad como predictor de eventos cardiovasculares en la población supuestamente saludable o como predictor de recurrencia de eventos en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable o con síndrome coronario agudo. Debido a que la aterosclerosis representa un proceso inflamatorio de bajo grado en el lecho vascular, el rango de concentraciones de PCR que está relacionado con el riesgo cardiovascular es más bajo que el correspondiente a la inflamación aguda. Por tanto, se han desarrollado métodos que permiten la determinación de PCR en bajas concentraciones, cuando esta se usa para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se considera que un nivel de PCR alto es un factor de riesgo positivo para una cardiopatía, sin embargo, no se sabe si la PCR es meramente un signo de enfermedad cardiovascular o si realmente juega un papel en la causa de problemas cardiovasculares.



## 10.-DISCUSIÓN

El término PCR de “alta-sensibilidad” abreviado como hs-CRP (de sus siglas en inglés) ha sido ampliamente adoptado en la literatura científica y se refiere a la determinación de PCR usando métodos con suficiente sensibilidad para cuantificarla a través del supuesto rango normal. Es muy importante reconocer que la hs-CRP es la misma PCR, no un nuevo elemento con una especial relación para las enfermedades cardiovasculares. Los nuevos métodos de alta sensibilidad pueden detectar concentraciones por debajo de 0,3 mg/L, en contraste con los anteriores ( 2-10 mg/L).

En el año 2003, la AHA y el CDC presentaron las primeras guías para el uso de las pruebas de PCR como un coadyuvante a la predicción de riesgo global en la prevención primaria, particularmente entre individuos con riesgo “intermedio”. Los niveles séricos de PCR <1 mg/L, de 1 a 3 mg/L y >3 mg/L se establecieron como representativos de bajo, intermedio y alto riesgo cardiovascular cuando se añadían a los factores de riesgo tradicionales (Pearson 2003).

La elevación de PCR se asocia con el aumento de riesgo de desarrollo de DM tipo 2 en sujetos con todos los niveles de SM y el aumento de PCR se produce con la disfunción de células beta y la insulino resistencia (Pfützner 2006).

Sheng, encuentra que los niveles de OC se asociaban inversamente con la PCR, donde los niveles eran de 2,4 mg/dl y 1,7 mg/dl para hombres y mujeres, por lo que puede ser un candidato para predecir el posible riesgo cardiovascular ya que es un marcador de inflamación de bajo grado (Sheng 2013). Esto también ha sido descrito por numerosos autores (Bao 2013; Chen 2013; Movahed 2012; Pittas 2009).

Hay pocos estudios que analicen la relación entre OC y función renal.

Orwoll determina que la tasa de cambio de creatinina no se relaciona con los niveles de OC (Orwoll 1990) mientras que Yoshihara determina que los niveles de OC se asocian negativamente con la función renal (Yoshihara 2011).



Bonnin estudió los niveles de OC y FA total, Cr, calcio, fósforo y PTH en receptores de riñón de aloinjerto de cadáver antes y después de la cirugía. Los niveles de OC eran mayores antes de que se trasplantara el riñón normal, disminuía a los quince días y al mes de la cirugía y volvía a aumentar a los 3 y 6 meses, correlacionándose significativamente con los niveles de FA. Este incremento no se relacionaba con el aumento de creatinina ni de PTH y reflejaba un aumento de actividad osteoblástica que no era alterada por el tratamiento inmunosupresor con corticoides (Bonnin 1997).

Epstein quiere determinar que efectivamente hay un aumento de OC cuando el filtrado glomerular cae por debajo de 30 ml/min. Se midió OC en el suero y en el líquido dializador de hemodiálisis y diálisis peritoneal. La OC estaba marcadamente elevada en pacientes con insuficiencia renal y no estaba alterada en el suero por la hemodiálisis o diálisis peritoneal pero era baja en el fluido dializador de hemodiálisis, esto reflejaba la combinación de una alteración en el aclaramiento de OC con un aumento de producción ósea. La diferencia del aclaramiento entre hemodiálisis o diálisis peritoneal se debía al peso molecular. Tras el trasplante, los niveles de OC eran normales a pesar de tener cifras de PTH elevadas (Epstein 1984).

Las fosfatasa alcalinas son un grupo de enzimas que tienen diferentes isoformas: ósea, hepática, intestinal, placentaria, renal y leucocitaria. Procede en proporciones iguales del hígado y del hueso. Por esta razón, para determinar el origen hepático se solicitará el resto de enzimas como GOT, GPT, GGT y 5 nucleotidasa que se eleva en estos casos. Para confirmar el origen óseo se solicitará calcio, fósforo, PTH, proteinograma, 1-25 dihidroxi vitamina D3 e hidroxiprolina. La determinación de FA total, en ausencia de hepatopatías o enfermedad intestinal se correlaciona muy bien con la FA ósea específica. Como es lógico, los sujetos con mayor nivel de OC presentan niveles de FA total más elevadas, ya que se tratan ambas de marcadores de formación ósea. Los estudios existentes incluyen el análisis de OC y la FA ósea específica (BAP del inglés Bone-specific phosphatase) sin encontrar relación (Kanazawa 2008 y 2011).



## 10.20. HORMONAS EN FUNCIÓN DE LA OSTEOCALCINA

En nuestra muestra no hemos encontrado ninguna correlación de la OC con el resto de hormonas.

En el caso de la adiponectina, este resultado discrepa con numerosos estudios publicados donde la OC se correlaciona positivamente con la adiponectina, ya que recordemos que la OC participa en el metabolismo energético y mejora la secreción de insulina mediante el aumento de esta adipoquina (Kanazawa 2009; Hwang 2009; Saleem 2010; Fernández-Real 2009).

La OC también, presenta una relación inversa con los niveles de insulina en ayunas (Im 2008; Pittas 2009) y una relación positiva con HOMA.

Los estudios muestran que los niveles elevados de OC carboxilada y no carboxilada se relacionan con una mejoría de la tolerancia a la glucosa, la forma no carboxilada que es la forma activa con la secreción de insulina y la carboxilada con la resistencia insulínica (Sheng 2013).

Los niveles de glucosa y el modelo de homeostasis para establecer la resistencia insulínica varían inversamente con los tertiles de OC y la sensibilidad insulínica y la secreción de insulina aumentan con los tertiles (Hwang<sup>a</sup> 2012).

Zhou muestra que la OC se correlaciona positivamente con la insulina en ayunas, en la línea de que OC aumenta la sensibilidad insulínica y no con HOMA-IR (Zhou 2009). En otros estudios se halla una relación inversa entre la OC y la resistencia insulínica (Fernández-Real 2009; Im 2008; Pittas 2009).

En nuestra muestra no hay significación pero hay una cierta tendencia positiva de  $p=0,08$  para insulina basal y de  $p=0,09$  para HOMA.

Hwang observó que no había diferencia en los niveles de leptina en función de los tertiles de OC (Hwang<sup>a</sup> 2012; Lee 2012; Saleem 2010).



En otras publicaciones, se ha visto que la leptina se correlaciona inversamente con la OC (Roux 2003; Kindblom 2009) o presentaba correlaciones positivas (Berry 2011). Recordemos que la OC no afecta la expresión del gen de leptina en plasma o en ratones (Lee 2007 y 2008). La asociación inversa puede ser debida al aumento de la actividad del SNS que suprime la expresión de la OC, sin embargo este mecanismo en humanos tiene que confirmarse.

Por último, en cuanto a la relación de TNF-alfa con OC, prácticamente no existen estudios. Hemos encontrado un estudio en el que se muestra una correlación negativa entre TNF-alfa y OC (Tikiz 2004).



## 10.21. FACTORES CONSTITUYENTES DE SM Y OSTEOCALCINA

De todos los factores constituyentes de SM, los sujetos con menores niveles de OC presentaban cifras más elevadas de glucosa y de tensión diastólica, según los criterios de IDF.

En nuestra muestra, los niveles del perímetro abdominal son mayores pero no alcanzan significación en los sujetos con menor nivel de OC.

En numerosos estudios se ha determinado claramente la correlación inversa entre OC y el perímetro abdominal (Bao Y 2011; Oosterwerff 2012; Yeap 2010; Celik 2012; Lee 2010; Tan 2011; Bae 2011). Aunque también se ha encontrado algún estudio en el que no hay correlación (Sheng 2013).

Tampoco en nuestra muestra hay diferencias en los niveles de triglicéridos en función de la OC. De nuevo, numerosos estudios han observado una correlación inversa entre OC y estos (Sheng 2013; Oosterwerff 2012; Yeap 2010; Tan 2011; Saleem 2010; Chen 2013; Sarkar 2012) y uno de ellos ha encontrado una relación positiva (Zhou 2009) e incluso no se ha encontrado relación (Lee 2010).

No se ha observado asociación entre cHDL y OC. En diferentes estudios se ha encontrado una correlación positiva con los niveles de cHDL (Oosterwerff 2012; Tan 2011; Sarkar 2012) e incluso una ausencia de correlación (Lee 2010).

Los sujetos de nuestra muestra con niveles más bajos de OC tenían cifras patológicas de glucosa coincidiendo con muchos estudios que describen esta correlación inversa (Lee 2010; Wang 2012; Tan 2011; Chen 2013; Movahed 2012; Kanazawa 2009; Zhou 2009). Hay dos estudios en los que no se encuentra relación con la glucosa y por tanto no se asocia con incidencia de DM tipo 2 (Hwang 2012; Lu 2012).

Los pacientes con niveles más bajos de OC tenían niveles más elevados de tensión diastólica. Diferentes estudios muestran relación inversa entre OC y HTA (Oosterwerff 2012; Lee 2010; Tan 2011).



## 10.22. REGRESIÓN LOGÍSTICA

En el modelo de regresión logística hemos encontrado que la glucosa, TNF-alfa y la tensión arterial predicen el desarrollo de SM.

No hemos encontrado que la leptina sea un factor predictor de SM, aunque hay estudios que así lo afirman (Galleti 2007; Esteghamati 2009). Li describe que los sujetos con el cuartil más alto de leptina tiene más riesgo de desarrollar SM en comparación con los más bajos, con una OR de 6,14 y 2,94 en hombres y mujeres (Li 2011). Chiu, encuentra que los altos niveles de leptina son predictores de SM ya que se asocia con hiperglucemia, perímetro abdominal elevado e hipertrigliceridemia (Chiu 2012).

La asociación de leptina y SM no se conoce claramente. Parece que hay receptores de leptina en las células beta pancreáticas que suprimen la secreción de insulina pudiendo originar insulino resistencia. En el caso de los sujetos con leptino resistencia, la secreción de insulina estimulada por la glucosa no es suprimida y termina produciendo resistencia insulínica. Probablemente, la relación entre ambos este mediada por la obesidad y por la resistencia insulínica a la que este estrechamente unida, ya que la hiperinsulinemia y la resistencia insulínica son influenciadas por la hiperleptinemia.

No obstante, se requieren más estudios para conocer el verdadero papel de la leptina. Probablemente la relación esté mediada por la obesidad.

Hemos encontrado, también, dos estudios en el que no han encontrado una relación entre ambos parámetros (Christensen 1998; Sun 2011).

La adiponectina tiene una función antiaterogénica, antiinflamatoria y antidiabética que protege frente a las enfermedades cardiovasculares y metabólicas causadas por la obesidad. Al igual que la leptina, se correlaciona con marcadores inflamatorios. Los adipocitos alterados liberan IL-6 y TNF-alfa que estimulan la leptina e inhiben la adiponectina y esta última modula negativamente la PCR.

Los sujetos obesos pueden presentar hipoadiponectinemia como consecuencia de una hiperleptinemia y también pueden presentar resistencia a la adiponectina.



## 10.-DISCUSIÓN

La hipoadiponectinemia es un biomarcador independiente de SM (Shaibi 2007) donde sus niveles encuentran una relación significativa e inversa con la tensión sistólica, perímetro abdominal, triglicéridos, glucosa a las dos horas y positiva con cHDL

Sun encuentra una relación de la OC con adiponectina. Tras ajustar por el peso y el IMC, la OR para SM correspondiente con un descenso en la adiponectina fue de 1,32 (1,13-1,54) en hombres y de 1,16 (1,04-1,3) en mujeres (Sun 2011).

La hipoadiponectinemia se relaciona con la obesidad y el SM. En un estudio se analizaron 381 chicas no obesas con una mediana de 12 mg/dl para blancos y de 11 mg/dl para negros. Estos valores se usaron para categorizar paradójicamente niveles altos de adiponectina y en obesas se encontraron valores paradójicamente altos por encima de estas medias y las protegía del SM y sus componentes, a los 7 años. Puede estar en relación porque no conocemos exactamente el papel de adiponectina en la resistencia insulínica en humanos y no se puede excluir que la dirección de causalidad sea por otro lado (Morrison 2011).

En nuestra muestra al tener niveles más elevados puede que hayan contribuido a la ausencia de asociación con SM. Aunque se ha demostrado que en muchos casos, precede al desarrollo de resistencia insulínica, nuestros sujetos no presentan hiperinsulinemia y sus cifras de HOMA están dentro de la normalidad, sugiriendo un menor estado de insulino resistencia. La adiponectina elevada puede ser un factor protector independiente para la incidencia de SM en hombres y mujeres y puede desempeñar un papel importante predictor en hombres (Kim JY 2012).

La hipertensión es el componente más prevalente del síndrome metabólico y se encuentra en el 50-76% de los pacientes.



La tensión arterial elevada se asocia con obesidad y resistencia insulínica y se constituye como uno de los factores de SM y tiene un origen multifactorial, como ya hemos descrito previamente. Hay un estudio en el que describen la tensión sistólica como predictor independiente de SM. Phan encontró que varones con tensión sistólica de 120 mmHg tenían mayor riesgo de desarrollar SM que los que tenían menos de 110 mmHg con una OR de 31,78 (IC 95%; 4,16-243,07,  $p < 0,001$ ). La edad, el perímetro abdominal, glucosa en ayunas, bajos niveles de cHDL y altos niveles de triglicéridos se correlacionaban con la tensión basal y el IMC era el que tenía una asociación más fuerte (Phan 2012).

El resto de estudios muestran como el SM puede predecir el desarrollo de hipertensión o como es un constituyente de este, pero no a la inversa.

Solo hemos encontrado un estudio que analice la relación entre TNF-alfa y su carácter predictor de SM. Se observó que había niveles más altos de TNF-alfa en obesos con SM que sin SM y se vio que aumentaba con el número de componentes del SM (Xydakis 2004). TNF-alfa se asocia con resistencia insulínica y está sobreexpresado en estados de obesidad, también se relaciona con HTA etc. Es el primer estudio que demuestra la relación de TNF-alfa en paralelo con el aumento del número de componentes de SM.

Este hallazgo concuerda con nuestros resultados ya que es una de las principales citoquinas de la respuesta inflamatoria e inmune que está elevada en la obesidad.

En cuanto a la glucosa, es uno de los componentes del SM y lo que se ha determinado en la literatura es como el SM predice el desarrollo de diabetes mellitus e identifica a sujetos con alto riesgo cardiovascular. El SM predice la DM independientemente de otros factores (Lorenzo 2003).

La edad y sexo per se no son factores predictores de SM, aunque haya diferencias en función de estos.

En nuestro estudio no hemos encontrado que los niveles de OC predigan o estén relacionados con el desarrollo de SM. Hemos encontrado muy pocos estudios que hayan analizado esto y que no encuentren una asociación entre la OC y el SM.



## 10.-DISCUSIÓN

En el estudio de Celik, no se encontraron diferencias entre los niveles de OC no carboxilada en pacientes con SM y el grupo control, aunque había una correlación negativa con la HbA1c, el IMC y perímetro abdominal (Celik 2012).

Abseyi tampoco encontró asociación entre insulino resistencia, parámetros de SM y niveles de OC, responsabilizando a la ausencia de hiperglucemia como una de las causas probables (Abseyi 2012).





11

# LIMITACIONES





## 11. LIMITACIONES

En el registro de niveles de OC hay varios puntos importantes. Primero, hay una variación circadiana y aunque los niveles se extrajeron por la mañana, no nos consta que se realizaran a la misma hora.

No hemos tenido en cuenta el estado postmenopáusico de las mujeres de nuestra muestra y, como hemos visto previamente, varía de forma importante.

Hay diferentes condiciones médicas subyacentes y medicamentos que pueden interferir en los valores de OC. Aunque lo hemos cuantificado, no hemos excluido a los sujetos que estuvieran en tratamiento con bifosfonatos. Estos sujetos son muy pocos, concretamente, siete. Tampoco hemos excluido a los que estaban en tratamiento con warfarina, que altera las proporciones de OC carboxilada y no carboxilada y que son cinco.

En esta línea, tampoco se ha valorado la ingesta dietética de vitamina K en la encuesta nutricional que en muchos casos no es la óptima y es un elemento indispensable en el ciclo de carboxilación de la OC.

El factor más importante y que puede ser el responsable de la falta de asociaciones no encontradas en algunos casos, es que no hemos analizado las dos formas de OC, sino el nivel de OC total.

La concentración de OC circulante es un marcador de formación ósea y los niveles de OC no carboxilada que es la forma activa participa en la regulación del metabolismo de glucosa en el ratón. La cuestión es si la OC no carboxilada, es la forma metabólicamente activa en humanos. Aunque se han encontrado estudios en los que OC total se asocia inversamente al metabolismo de la glucosa y en algunas muestras la OC no carboxilada, en la mayoría no se ha tenido en cuenta la influencia de la vitamina K o se ha estudiado perfectamente el papel entre OC total, OC carboxilada y no carboxilada. Los datos de Karsenty indican que en ratones y células, la OC no carboxilada es el péptido activo (Karsenty 2002). En un estudio clínico de Shea, solo la OC total y carboxilada, no la forma no carboxilada, se asociaba a resistencia insulínica (Shea 2009). Hwang determina que la OC total (Hwang 2009) y Kanazawa que OC no carboxilada y ratio no carboxilada/OC se asocia a la



## 11.- LIMITACIONES

adiponectina y la grasa visceral (Kanazawa 2011). Se necesitan más estudios necesitan para determinar los papeles de ambos.

En nuestro estudio, al igual que en muchos otros, no se ha medido simultáneamente otros marcadores de remodelado para ver si interfieren en el efecto de la OC sobre el metabolismo energético y valorar si la OC es un mediador o un marcador.

Otra limitación es el tamaño muestral pequeño y la ausencia de un grupo de sujetos sanos control. Algunas de las asociaciones que no son significativas podrían serlo con una muestra mayor. Tampoco se han realizado prácticamente estudios de osteocalcina es sujetos con sobrepeso y obesidad lo que puede ser un condicionante.

Nuestro estudio es transversal por lo que no puede determinarse la relación causal entre el metabolismo de glucosa y el hueso. Se requieren de estudios longitudinales para determinar si los cambios en los niveles OC como factor precipitante, tienen impacto en la secreción de insulina y en la sensibilidad insulínica y hay medir cuidadosamente la forma no carboxilada y la forma carboxilada y explorar las acciones de cada una.

Aunque hay resultados muy prometedores tenemos que confirmar que las moléculas halladas en los modelos de ratón, tengan acciones similares en los humanos. Parece que hay diferencias que son específicas de la especie que hace que la extrapolación de un modelo a otro no sea igual. En la mayoría de las especies la OC es completamente carboxilada y en humanos es incompleta y el grado de carboxilación varía según la vitamina K. Los modelos en ratones son muy valiosos pero necesitamos más estudios para confirmar todas estas hipótesis y hallazgos.







12

CONCLUSIONES





## 12. CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio muestra que los sujetos con sobrepeso y obesidad presentan niveles de osteocalcina menores que los valores medios establecidos por nuestro laboratorio y no hay diferencias en función de la presencia o no de síndrome metabólico.
2. La osteocalcina se asocia con la proteína c reactiva, de manera que los sujetos que tienen cifras más bajas de osteocalcina muestran niveles más elevados de PCR.
3. En el análisis de bioimpedanciometría eléctrica se objetiva una asociación entre los niveles de osteocalcina y la masa grasa. Los individuos con valores de osteocalcina menores presentan mayor masa grasa.
4. No se han encontrado diferencias en la ingesta de macronutrientes y micronutrientes, en función de la osteocalcina.
5. No hemos encontrado ninguna asociación de la osteocalcina con adiponectina, insulina o leptina, tanto en la población con sobrepeso y obesidad, como en la población con síndrome metabólico.
6. Los niveles de osteocalcina se asocian positivamente con la edad y el sexo masculino, sin encontrarse diferencias con otros factores de riesgo como el tabaquismo, consumo de alcohol o el sedentarismo. También, se objetiva una asociación con la glucosa basal y la tensión diastólica, de manera que cifras más bajas de osteocalcina se asocian con valores más elevados de glucosa y tensión arterial diastólica. Al clasificar estos parámetros según los criterios de la IDF, solo se mantiene la asociación entre la osteocalcina y la glucosa.
7. La osteocalcina se asocia al índice de masa corporal, de forma negativa. Los individuos con niveles más bajos de osteocalcina tienen un índice de masa corporal más elevado.
8. Los niveles de glucosa, TNF-alfa y tensión arterial, predicen el desarrollo de síndrome metabólico. En nuestra muestra de sujetos con sobrepeso y obesidad, la prevalencia de síndrome metabólico fue



## 12.- CONCLUSIONES

del 53,8% y los niveles de osteocalcina no se asocian a la presencia de este.

9. Los sujetos con SM presentan niveles más altos de insulina, HOMA y TNF-alfa que los sujetos sin SM.
10. Los niveles de adiponectina de nuestra muestra no están disminuidos como cabría esperar en relación con la obesidad, lo que podría estar en relación con la presencia de una resistencia a adiponectina. Los niveles de leptina son elevados, lo que también puede estar en relación con una resistencia a esta hormona. Los valores de insulina y resistencia insulínica son normales, en contra de lo esperable en una población con sobrepeso y obesidad, donde un porcentaje importante, tiene síndrome metabólico y los valores de insulina y TNF-alfa son normales, en comparación con los diferentes estudios. No se ha encontrado ninguna asociación entre las diferentes hormonas
11. En función de las asociaciones obtenidas entre la osteocalcina y diferentes parámetros inflamatorios y del metabolismo energético o graso, como es su relación con la glucosa y con la masa grasa, podemos concluir, que parece existir un vínculo entre el hueso y el tejido adiposo, que necesita ser confirmado en futuros estudios.





13

# BIBLIOGRAFÍA





## 13. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Aballay L, Fantini MB, Guerrero MP, Viola A, Horrisberger L, Niclis C, Díaz MP. Ingesta de lípidos en relación a la prevalencia de sobrepeso y obesidad en personas adultas del nivel socioeconómico medio de Córdoba, Argentina. *Diaeta (B.Aires)*. 2008; 26 (123).
- 2) Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 937-43.
- 3) Abseyi N, Zeynep Şıklar Z, Berberoğlu M, Hacıhamdioğlu B, Şenay Savaş Erdeve S, Gönül Öçal G. Relationships Between Osteocalcin, Glucose Metabolism, and Adiponectin in Obese Children: Is there Crosstalk Between Bone Tissue and Glucose Metabolism?. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012; 4: 182–188.
- 4) Accili D, Arden KC. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell*. 2004; 117: 421-6.
- 5) Adami S, Braga V, Zamboni M, Gatti D, Rossini M, Bakri J, Battaglia E. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif Tissue Int*. 2004; 74: 136-42.
- 6) Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, Gill T, Ruffin R. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2777-9.
- 7) Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*. 2000; 21: 263-307.
- 8) Ahima RS. Body fat, leptin, and hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004; 351: 959-62.
- 9) Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 426-32.
- 10) Ahn JD, Dubern B, Lubrano-Berthelie C, Clement K, Karsenty G. Cart overexpression is the only



- identificable cause of high bone mass in melanocortin 4 receptor deficiency. *Endocrinology*. 2006; 147: 3196-202.
- 11) Al-Assaf A, Al-Numair KS. Body Mass Index and dietary intake of saudí adult males in the Riyadh region-saudí Arabia. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2007; 6: 414-18.
- 12) Al-Khazrajy LA, Raheem YA, Hanoon YK. Sex differences in the impact of body mass index (BMI) and waist/hip (W/H) ratio in patients with metabolic risk in Baghdad. *Global Journal of Health Science*. 2010; 2: 154-62
- 13) Al-Sarraj T, Saadi H, Volek JS, Fernandez ML. Metabolic syndrome prevalence, dietary intake, and cardiovascular risk profile among overweight and obese adults 18-50 years old from the United Arab Emirates. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010; 8: 39-46.
- 14) Alastrué Vidal A, Sitges Serra A, Jaurrieta Más E, Sitges Creus A. Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. *Med Clin (Barc)*. 1982; 78: 407-15.
- 15) Alastrué Vidal A, Rull Lluçh M, Camps Ausàs I, Ginesta Nus C, Melus Moreno MR, Salvá Lacombe JA. Nuevas normas y consejos en la valoración de parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposo muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Med Clin (Barc)*. 1988; 91: 223-36.
- 16) Alastrué A, Esquius M, Gelonch J, González F, Ruzafa A, Pastor MC, Barbany M, Schwartz S y Broggi M: Población geriátrica y valoración nutricional. Normas y criterios antropométricos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1993; 28: 243-256.
- 17) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;





- National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-5.
- 18) Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52: 1210-4.
- 19) Allison SJ, Baldock P, Sainsbury A, Enriquez R, Lee NJ, Lin EJ, Klugmann M, During M, Eisman JA, Li M, Pan LC, Herzog H, Gardiner EM. Conditional deletion of hypothalamic Y2 receptors reverts gonadectomy-induced bone loss in adult mice. *J Biol Chem*. 2006; 281: 23436-44.
- 20) Alpert MA, Lambert CR, Terry BE, Cohen MV, Mukerji V, Massey CV, Hashimi MW, Panayiotou H. Influence of left ventricular mass on left ventricular diastolic filling in normotensive morbid obesity. *Am Heart J*. 1995; 130: 1068-1073.
- 21) Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J, Chełchowska M, Strucińska M, Ołtarzewski M, Laskowska-Klita T. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers concentrations in vegetarian children. *Med Wieku Rozwoj*. 2009; 13: 34-9.
- 22) Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res*. 2001; 9 Suppl. 4: 326S-334S.
- 23) Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI, Sowers JR. Hypertension and obesity. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59: 169-205.
- 24) Aonuma H, Miyakoshi N, Hongo M, Kasukawa Y, Shimada Y. Low serum levels of undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women receiving an inhibitor of bone resorption. *Tohoku J Exp Med*. 2009; 218: 201-5.
- 25) Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. *Int J Inflam*. 2011; 2011: 376909.
- 26) Aranceta J, Perez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Ribas L, Quiles-



- Izquierdo J, Vioque J, Foz M; Spanish Collaborative Group for the Study of Obesity. Influence of sociodemographic factors in the prevalence of obesity in Spain. The SEEDO'97 Study. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55: 430-5.
- 27) Aranceta J<sup>a</sup>, Pérez-Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, Tur Marí J, Verdú J, Llopis González J, Tojo R, Foz Sala M. Grupo colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalence of obesity in Spain. Results of SEEDO 2000 study. *Med Clin (Barc).* 2003. 3; 120: 608-12.
- 28) Aranceta J<sup>b</sup>, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, Moreno B. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2003; 15: 196-233.
- 29) Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno B; Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalence of obesity in Spain. *Med Clin (Barc).* 2005; 125: 460-466.
- 30) Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, González-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopes I, Martín ML, Martínez A, Montero P, Núñez C, Puigdueta I, Quer J, Rivero M, Roset MA, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. Nutrition and dietary recommendations for the elderly "Public Health" Working Group of the Spanish Nutrition Society. *Nutr Hosp.* 2003; 18: 109-37.
- 31) Arrizabalaga JJ, Calañas-Continente A, Vidal J, Masmiqúel I, Díaz-Fernández MJ, García-Luna PP, Monereo S, Moreira J, Moreno B, Ricart W, Cordido F. Grupo de Trabajo sobre la Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Madrid. España. Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinol Nutr* 2003; 50: 1-38.
- 32) Astudillo P, Ríos S, Pastenes L, Pino AM, Rodríguez JP. Increased adipogenesis of osteoporotic human-mesenchymal stem cells (MSCs) characterizes by impaired leptin action. *J Cell Biochem.* 2008; 103: 1054-1065.
- 33) Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998; 351: 737-42.
- 34) Bachrach LK, Katzman DK, Litt IF, Guido D, Marcus R. Recovery from osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 602-606.



- 35) Bae SJ, Choe JW, Chung YE, Kim BJ, Lee SH, Kim HY, Koh JM, Kim HK, Kim GS. The association between serum osteocalcin levels and metabolic syndrome in Koreans. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 2837-46.
- 36) Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, Enriquez RF, Thomas GP, Gardiner EM, Herzog H. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest.* 2002; 109: 915–921. Baldock PA, Allison SJ, Lundberg P, Lee NJ, Slack K, Lin EJ, Enriquez RF, McDonald MM, Zhang L, During MJ, Little DG, Eisman JA, Gardiner EM, Yulyaningsih E, Lin S, Sainsbury A, Herzog H. Novel role of Y1 receptors in the coordinated regulation of bone and energy homeostasis. *J Biol Chem.* 2007; 282: 19082-91.
- 37) Bao Y, Zhou M, Lu Z, Li H, Wang Y, Sun L, Gao M, Wei M, Jia W. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75: 196-201.
- 38) Bao YQ, Zhou M, Zhou J, Lu W, Gao YC, Pan XP, Tang JL, Lu HJ, Jia WP. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011; 38: 50-4.
- 39) Bao Y, Ma X, Yang R, Wang F, Hao Y, Dou J, He H, Jia W. Inverse Relationship between Serum Osteocalcin Levels and Visceral Fat Area in Chinese Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 345-51.
- 40) Barbany M, Foz M. Obesidad: concepto, clasificación y diagnóstico. *Anales Sis San Navarra.* 2002; 25: 7-16.
- 41) Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 49-52.
- 42) Barone LM, Aronow MA, Tassinari MS, Conlon D, Canalis E, Stein GS, Lian JB. Differential effects of warfarin on mRNA levels of developmentally regulated vitamin K dependent proteins, osteocalcin, and matrix GLA protein in vitro. *J Cell Physiol.* 1994; 160: 255-64.
- 43) Batterham MJ, Garsia R, Greenop P. Measurement of body composition in people with



- HIV/AIDS: a comparison of bioelectrical impedance and skinfold anthropometry with dual-energy x-ray absorptiometry. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99: 1109-11.
- 44) Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis.* 2012; 220: 587-92.
- 45) Beigh SH, Jain S. Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformation.* 2012; 8: 613–616.
- 46) Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005; 96: 939-49.
- 47) Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25: 127-49.
- 48) Berlin I, Lin S, Lima JA, Bertoni AG. Smoking Status and Metabolic Syndrome in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. A cross-sectional study. *Tob Induc Dis.* 2012; 10 (1): 9.
- 49) Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, Wluka AE, Maciewicz RA. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 700-7.
- 50) Bialek P, Kern B, Yang X, Schrock M, Sosic D, Hong N, Wu H, Yu K, Ornitz DM, Olson EN, Justice MJ, Karsenty G. A twist code determines the onset of osteoblast differentiation. *Dev Cell.* 2004; 6: 423-35.
- 51) Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells.* 2001; 19: 180-92.
- 52) Bini A, Mann KG, Kudryk BJ, Schoen FJ. Noncollagenous bone matrix proteins, calcification, and thrombosis in carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 1852–1861.
- 53) Björnholm M, Münzberg H, Leshan RL, Villanueva EC, Bates SH, Louis GW, Jones JC, Ishida-Takahashi R, Bjørbaek C, Myers MG Jr. Mice lacking inhibitory leptin receptor signals are lean with normal endocrine function. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1354-60.
- 54) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow



- GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 2208-2218.
- 55) Blüher M, Michael MD, Peroni OD, Ueki K, Carter N, Kahn BB, Kahn CR. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell.* 2002; 3: 25-38.
- 56) Bonnin MR, Gonzalez MT, Griñó JM, Cruzado JM, Bover J, Martinez JM, Navarro MA. Changes in serum osteocalcin levels in the follow-up of kidney transplantation. *Ann Clin Biochem.* 1997; 34: 651-5.
- 57) Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Piccoli A, Müller MJ. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 60-8.
- 58) Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wise S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30: 309-16.
- 59) Brobeck JR. Regulation of energy exchange. *Annu Rev Physiol.* 1948; 10: 315-28.
- 60) Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53: 920-6.
- 61) Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res.* 2000; 8: 605-19.
- 62) Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1991; 338: 355-358.
- 63) Brüning JC, Michael MD, Winnay JN, Hayashi T, Hörsch D, Accili Goodyear LJ, Kahn CR. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell.* 1998; 2: 559-69.
- 64) Brunner EJ, Wunsch H, Marmot MG. What is an optimal diet? Relationship of macronutrient intake to obesity, glucose tolerance, lipoprotein cholesterol levels and



- the metabolic syndrome in the Whitehall II study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 45-53.
- 65) Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargeró G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P; Casale Monferrato Study. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2689-94.
- 66) Bruscato NM, Vieira JL, Do Nascimento NM, Canto ME, Stobbe JC, Gottlieb MG, Wagner MB, Dalacorte RR. Dietary intake is not associated to the metabolic syndrome in elderly women. *N Am J Med Sci*. 2010; 2: 182-8.
- 67) Bügel S. Vitamin K and bone health in adult humans. *Vitam Horm*. 2008; 78: 393-416.
- 68) Bulló M, Garcia-Aloy M, Basora J, Covas MI, Salas-Salvado J. Bone quantitative ultrasound measurements in relation to the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in a cohort of elderly subjects at high risk of cardiovascular disease from the PREDIMED study. *J Nutr Health Aging*. 2011; 15: 939-44.
- 69) Burnett JR, Vasikaran SD. Cardiovascular disease and osteoporosis: is there a link between lipids and bone?. *Ann Clin Biochem*. 2002; 39: 203-210.
- 70) Cabello-Saavedra E, Bes-Rastrollo M, Martínez JA, Díez-Espino J, Buil-Cosiales P, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. Macronutrient intake and metabolic syndrome in subjects at high cardiovascular risk. *Ann Nutr Metab*. 2010; 56: 152-9.
- 71) Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33: 351-75.
- 72) Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995; 269: 546-9.
- 73) Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, Khaw KT. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res*. 2005; 13: 146-75.
- 74) Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res*. 2011; 6: 30.
- 75) Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K;



- Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. Risk factors for the metabolic syndrome: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2707-15.
- 76) Catherwood BD, Marcus R, Madvig P, Cheung AK. Determinants of bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein in plasma of healthy aging subjects. *Bone*. 1985; 6: 9-13.
- 77) Cauley JA, Danielson ME, Bunderau RM, Forrest KY, Zmuda JM, Pahor M, Tyllavsky FA, Cummings SR, Harris TB, Newman AB. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res*. 2007; 22: 1088-95.
- 78) Celik S, Oguz A, Uzunlulu M, Yilmaz I, Kilic D, Koroglu G. Uncarboxylated osteocalcin levels in patients with metabolic syndrome and their association with metabolic parameters. *J Endocrinol Metab*. 2012; 2: 82-87.
- 79) Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4 Suppl 3: S2-4.
- 80) Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens*. 1999; 21: 1009-60.
- 81) Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Hamm LL, Muntner P, Batuman V, Lee CH, Whelton PK, He J. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1100-6.
- 82) Chen L, Li Q, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M, Wen J, Wang X, Lu B, Hu J, Liu C, Ling C, Qu S, Hu R. Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese. *Diabet Med*. 2013; 30: 309-317.
- 83) Cheng AY, Leiter LA. Metabolic syndrome under fire: weighing in on the truth. *Can J Cardiol*. 2006; 22: 379-82.
- 84) Chioloro A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult



- population. *Obesity* (Silver Spring). 2007; 15: 1311-8.
- 85) Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 801-9.
- 86) Chiu FH, Chuang CH, Li WC, Weng YM, Fann WC, Lo HY, Sun C, Wang SH. The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11:40.
- 87) Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim YT, Kim SH, Lee KW, Kim T. Calcium intake is inversely associated with metabolic syndrome in postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey, 2001 and 2005. *Menopause*. 2009; 16: 992-7.
- 88) Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61: 75-80.
- 89) Christensen JO, Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Leptin in overweight postmenopausal women: no relationship with metabolic syndrome X or effect of exercise in addition to diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 195-9.
- 90) Chu NF, Chin HC, Wang SC. Prevalence and anthropometric risk of metabolic syndrome in Taiwanese adolescents. *ISRN Cardiol*. 2011; 743640. doi: 10.5402/2011/743640.
- 91) Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL, Heymsfield SB, Lukaski HC, Friedl K, Hubbard VS. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: 1596-609.
- 92) Cigarrán S, Barril G, Bernis C, Cirugueda A, Herraiz I, Selgas R. Evaluación del estado nutricional de los pacientes renales y ajuste de peso seco en CAPD y HD: papel de la bioimpedancia. *Electron J Biomed*. 2004; 1: 16-23.
- 93) Cirmanová V, Bayer M, Starka L, Zajickova K. The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. *Physiol Res*. 2008; 57: S143-51.
- 94) Clemens TL, Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell





- controlling glucose homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 677-80.
- 95) Clinician Desk Reference for BIA Testing. Biodynamics 2003-2012.
- 96) Coiro V, Volpi R, Cataldo S, Magotti MG, Maffei ML, Giumelli C, Araldi A, Volpi L, Chiodera P. Effect of physiological exercise on osteocalcin levels in subjects with adrenal incidentaloma. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35: 357-8.
- 97) Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The Hormonal Control of Food Intake. *Cell.* 2007; 129: 251-262.
- 98) Collet C, Schiltz C, Geoffroy V, Maroteaux L, Launay JM, De Vernejoul MC. The serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptor controls bone mass via osteoblast recruitment and proliferation. *FASEB J.* 2008; 22: 418-27.
- 99) Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, Pfeilschifter J, Silverman S, Díez-Pérez A, Lindsay R, Saag KG, Netelenbos JC, Gehlbach S, Hooven FH, Flahive J, Adachi JD, Rossini M, Lacroix AZ, Roux C, Sambrook PN, Siris ES; Glow Investigators. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011; 124: 1043-50.
- 100) Confavreux CB. Interactions between bone tissue and energy metabolism. *Joint Bone Spine.* 2010; 77: 287-9.
- 101) Connelly PW, Petrasovits A, Stachenko S, MacLean DR, Little JA, Chockalingam A. Prevalence of high plasma triglyceride combined with low HDL-C levels and its association with smoking, hypertension, obesity, diabetes, sedentariness and LDL-C levels in the Canadian population. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can J Cardiol.* 1999; 15: 428-33.
- 102) Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991; 90: 107-10.
- 103) Cooper C, Melton LJ. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editor (eds): *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 419-434.
- 104) Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, Broom N, Myers DE, Nicholson GC, Reid IR. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and



- reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol.* 2002; 175: 405-15.
- 105) Corral DA, Amling M, Priemel M, Loyer E, Fuchs S, Ducy P, Baron R, Karsenty G. Dissociation between bone resorption and bone formation in osteopenic transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 13835-40.
- 106) Council for Responsible Nutrition. 2001. Disponible en [www.crnusa.org](http://www.crnusa.org)
- 107) Cousin W, Courseaux A, Ladoux A, Dani C, Peraldi P. Cloning of hOST-PTP: the only example of a protein-tyrosine-phosphatase the function of which has been lost between rodent and human. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 321: 259-65.
- 108) Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, Holman RR. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation.* 2007; 116: 2119-26.
- 109) Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 943-9.
- 110) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995; 332: 767-773.
- 111) Dacquin R, Starbuck M, Schinke T, Karsenty G. Mouse alpha1 (I)-collagen promoter is the best known promoter to drive efficient Cre recombinase expression in osteoblast. *Dev Dyn.* 2002; 224: 245-51.
- 112) Dacquin R, Mee PJ, Kawaguchi J, Olmsted-Davis EA, Gallagher JA, Nichols J, Lee K, Karsenty G, Smith A. Knock-in of nuclear localised beta-galactosidase reveals that the tyrosine collar. *Dev Dyn.* 2004; 229: 826-34.
- 113) Dane C, Dane B, Cetin A, Erginbas M. Comparison of the effects of raloxifene and low-dose hormone replacement therapy on bone mineral density and bone turnover in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23: 398-403.
- 114) De Groot LC, Sette S, Zajkás G, Carbajal A, Amorim JA. Nutritional status: anthropometry. Euronut SENECA investigators. *Eur*



- J Clin Nutr. 1991; 45 Suppl 3: 31-42.
- 115) De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Meunier PJ, Pols HAP, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1330-8.
- 116) Del Pino J, Martín-Gómez E, Martín-Rodríguez M, López-Sosa C, Cordero M, Lanchares JL, García-Talavera JR. Influence of sex, age, and menopause in serum osteocalcin (BGP) levels. *Klin Wochenschr.* 1990; 69: 1135-8.
- 117) Delibegovic M, Zimmer D, Kauffman C, Rak K, Hong EG, Cho YR, Kim JK, Kahn BB, Neel BG, Bence KK. Liver-specific deletion of protein-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) improves metabolic syndrome and attenuates diet-induced endoplasmic reticulum stress. *Diabetes.* 2009; 58: 590-9.
- 118) DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, Poehlman ET. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy non obese women. *Diabetes Care.* 2001; 24: 925-32.
- 119) Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Height and body weight in the elderly. A 25 year longitudinal study of a population aged 70 to 95 years. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53: 905-14.
- 120) Dimitri P, Bishop N, Walsh JS, Eastell R. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: a paradox. *Bone.* 2012; 50: 457-66.
- 121) Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1952-8.
- 122) Dirks-naylor AJ, Lennon-Edwards S. Cellular and Molecular Mechanisms of Apoptosis in Age-related Muscle Atrophy. *Curr Aging Sci.* 2011; 4: 269-78.
- 123) Dos Santos DM, Sichieri R. Body mass index and measures of adiposity among elderly adults. *Rev Saude Publica.* 2005; 39: 163-8.
- 124) Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundberg C, Bradley A, Karsenty



- G. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996; 382: 448-52.
- 125) Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*. 1997; 89: 747-54.
- 126) Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000; 100: 197-207.
- 127) Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetología*. 2011; 54: 1291-7.
- 128) Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation*. 1998; 97: 2099–2100.
- 129) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-28.
- 130) EFSA (2010a). Panel on Dietetic Products Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA journal*. 8: 107. Disponible en <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1461.pdf> [acceso: 24-1-2012].
- 131) Eilat-Adar S, Xu J, Goldbourt U, Zephier E, Howard BV, Resnick HE. Sex may modify the effects of macronutrient intake on metabolic syndrome and insulin resistance in American Indians: the strong heart study. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108: 794-802.
- 132) El-Hazmi MAF, Warsy AS. Relationship between age and Prevalence of obesity and overweight in Saudi population. *Bahrain Medical Bulletin*. 2002; 24: 1-7.
- 133) Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K, Magre J, Patano N, Kim CA, Ogawa Y, Liu X, Ware SM, Craigen WJ, Robert JJ, Vinson C, Nakao K, Capeau J, Karsenty G. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 3258-63.
- 134) Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, Kondo H, Richards WG, Bannon TW, Noda M, Clement K, Vaisse C, Karsenty G. Leptin regulation of



- bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*. 2005; 434: 514-20.
- 135) Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, Kuhar MJ, Saper CB, Elmquist JK. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron*. 1998; 21: 1375-85.
- 136) Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev*. 2000; 80: 649-80.
- 137) Enerbäck S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME, Kozak LP. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese *Nature*. 1997; 387: 90-4.
- 138) Engelke JA, Hale JE, Suttie JW, Price PA. Vitamin K dependent carboxylase: utilization of decarboxylated bone Gla protein and matrix Gla protein as substrates. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1078: 31-34.
- 139) Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, Orwoll ES, Genant HK, Cummings SR. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. *Am J Med*. 1997; 103: 274-80.
- 140) Epstein S, Poser J, McClintock R, Johnston CC Jr, Bryce G, Hui S. Differences in serum bone GLA protein with age and sex. *Lancet*. 1984; 1: 307-10.
- 141) Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*. 2009; 13: 1-7.
- 142) Esquiús M, Schwartz S, López Hellín J, Andreu AL, García E. Anthropometric reference parameters for the aged population. *Med Clin (Barc)*. 1993; 100: 692-8.
- 143) Esteghamati A, Khalilzadeh O, Anvari M, Rashidi A, Mokhtari M, Nakhjavani M. Association of serum leptin levels with homeostasis model assessment-estimated insulin resistance and metabolic syndrome: the key role of central obesity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7: 447-52.
- 144) Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, Haghazali M, Asgari F. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for



- the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)*. 2010; 7: 26.
- 145) European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines Committee. 2003. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension*. 2003; 21: 1011-53.
- 146) Evaluación nutricional de la dieta española I. Energía y macronutrientes. Sobre datos de la ingesta de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). [www.aesan.msc.es](http://www.aesan.msc.es)
- 147) Evans JR, Allen AC, Stinson DA, Hamilton DC, St John Brown B, Vincer MJ, Raad MA, Gundberg CM, Cole DE. Effect of high-dose vitamin D supplementation on radiographically detectable bone disease of very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1989; 115 (5 Pt 1): 779-86.
- 148) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
- 149) Farhat GN, Cauley JA. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008; 5: 19-34.
- 150) Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T, O'Rahilly S. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest*. 2000; 106: 271-9.
- 151) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: The Framingham study. *J Bone Miner Res*. 1993; 8: 567-573.
- 152) Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, Vega-Alonso T, Félix-Redondo FJ, Ortiz-Marrón H, Rigo F, Lama C, Gavrila D, Segura-Fragoso A, Lozano L, Marrugat J. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal.



- DARIOS study. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: 241-8.
- 153) Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gómez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, Frühbeck G, Martínez C, Idoate F, Salvador J, Forga L, Ricart W, Ibañez J. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 237-45.
- 154) Fernández-Real JM, Bulló M, Moreno-Navarrete JM, Ricart W, Ros E, Estruch R, Salas-Salvadó J. A Mediterranean diet enriched with olive oil is associated with higher serum total osteocalcin levels in elderly men at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3792-8.
- 155) Ferrannini E, Camastra S. *Eur J Clin Invest.* Relationship between impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. 1998; 28 Suppl 2: 3-6.
- 156) Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 5266-70.
- 157) Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, Ducy P, Karsenty G. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell.* 2010; 142: 296-308.
- 158) Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1581-1586.
- 159) Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell.* 1998; 92: 437-440.
- 160) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287: 356-9.
- 161) Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2745-9.
- 162) Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the



- evidence. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1898-904.
- 163) Forrester JE, Spiegelman D, Tchetgen E, Knox TA, Gorbach SL. Weight loss and body composition changes in men and women infected with the HIV virus. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 1428-34.
- 164) Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia*. 1999; 42: 920-5.
- 165) Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'Malley B, D'Agostino RB Sr. Trajectories of entering the metabolic syndrome: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 120: 1943-50.
- 166) Freire RD, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR; Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Dietary fat is associated with metabolic syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1779-85.
- 167) Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34: 2540-5.
- 168) Frisancho AR, Flegel PN. Relative merits of old and new indices of body mass with reference to skinfold thickness. *Am J Clin Nutr*. 1982; 36: 697-9.
- 169) Frontini MG, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Distribution and cardiovascular risk correlates of serum triglycerides in young adults from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2001; 155: 201-9.
- 170) Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell*. 2005; 122: 803-15.
- 171) Fu YY, Yu JM, Wang JH, Wang JS, Sun YH, Liu HF, Hu DY. Prevalence and awareness of dyslipidemia among overweight and obese population in Beijing community. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2010; 38: 562-6.
- 172) Fung GJ, Steffen LM, Zhou X, Harnack L, Tang W, Lutsey PL, Loria CM, Reis JP, Van Horn LV. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 24-9.





- 173) Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316: 129-39.
- 174) Galletti F, Barbato A, Versiero M, Iacone R, Russo O, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinaro E, Della Valle E, Strazzullo P. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. *J Hypertens.* 2007; 25: 1671-7.
- 175) Galli M, Caniggia M. Osteocalcin in normal adult humans of different sex and age. *Horm Metab Res.* 1985; 17: 165-6.
- 176) Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone.* 2005; 37: 482-490.
- 177) Ganesan K, Teklehaimanot S, Tran TH, Asuncion M, Norris K. Relationship of C-reactive protein and bone mineral density in community-dwelling elderly females. *J Natl Med Assoc.* 2005; 97: 329-33.
- 178) García-Martín A, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I, Rozas-Moreno P, Quesada-Charneco M, Muñoz-Torres M. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2011; 18: 537-41.
- 179) Garrison RJ, Castelli WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1985; 103 (6 (Pt 2)): 1006–1009.
- 180) Gattineau M, Mathrani S. Obesity and alcohol: an overview. Oxford: National Obesity Observatory, 2012.
- 181) Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, Nordin BE, Barrett-Connor E, Black D, Bonjour JP, Dawson-Hughes B, Delmas PD, Dequeker J, Ragi Eis S, Gennari C, Johnell O, Johnston CC Jr, Lau EM, Liberman UA, Lindsay R, Martin TJ, Masri B, Mautalen CA, Meunier PJ, Khaltsev N, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999; 10: 259-64.
- 182) Gnudi S, Sitta E, Lisi L. Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27: 479-84.
- 183) Gollasch G, Blessberger H, Azar Heinze G, Wojta J, Bieglmayer C, Wagner O,



- Schillinger M, Huber K, Maurer G, Haas M, Wiesbauer F. Markers of bone metabolism in premature myocardial infarction ( $\leq 40$  years of age). *Bone*. 2011; 48: 622–6.
- 184) Gómez-García A, Nieto-Alcantar E, Gómez-Alonso C, Figueroa-Nuñez B, Alvarez-Aguilar C. Anthropometric parameters as predictors of insulin resistance in overweight and obese adults. *Aten Primaria*. 2010; 42: 364-71.
- 185) Gómez Sáez JM, Maravall FJ, Gómez Arnaiz N, Soler Ramón J. Anthropometry and the reference values of body composition by bioelectrical impedance in the adult population of L'Hospitalet de Llobregat. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 451-4.
- 186) González-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A, Martin J, Llorca J. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24: 83-6.
- 187) González Hermoso F, Porta RM, Herrero A: Resultados del estudio antropométrico de la población canaria adulta 1985-1987. *Nutr Hosp*. 1990; 4: 238-248.
- 188) Gorbach SL, Knox TA, Roubenoff R. Interactions between nutrition and infection with human immunodeficiency virus. *Nutr Rev*. 1993; 51: 226-34.
- 189) Goulding A, Taylor RW, Jones IE, McAuley KA, Manning PJ, Williams SM. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: 627-32.
- 190) Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr*. 2001; 139: 509-15.
- 191) Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M. Evaluation of TNF- $\alpha$  and IL-6 Levels in Obese and Non-obese Diabetics: Pre- and Postinsulin Effects. *N Am J Med Sci*. 2012; 4: 180-4.
- 192) Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 790-4.
- 193) Gross DN, Van den Heuvel AP, Birnbaum MJ. The role of FoxO in



- the regulation of metabolism. *Oncogene*. 2008; 27: 2320-36.
- 194) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for health care professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999; 100: 1481-92.
- 195) Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: e13-8.
- 196) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol*. 2005; 4: 198-203.
- 197) Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 635-43.
- 198) Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus Y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Diabetes mellitus and cardiovascular risk. Recommendations of the Working Group of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease of the Spanish Diabetes Society 2009. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57: 220-6.
- 199) Gundberg CM, Markowitz ME, Mizruchi M, Rosen JF. Osteocalcin in human serum: a circadian rhythm. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 60: 736-9.
- 200) Gurrola-Díaz CM, Sánchez-Enriquez S, Oregon-Romero E, García-López PM, Garzón de la Mora P, Bastidas-Ramírez BE, González-Hita M, Muñoz-Valle JF. Establishment of a cut-point value of serum TNF-alpha levels in the metabolic syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2009; 23: 51-6.
- 201) Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Qayyum AA, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. LCAT, HDL cholesterol and



- ischemic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E248-56.
- 202) Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism.* 1993; 42: 735–738.
- 203) Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2000; 2: 139–147.
- 204) Haluzík M, Parízková J, Haluzík MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004; 53: 123-9.
- 205) Han TS, Williams K, Sattar N, Hunt KJ, Lean ME, Haffner SM. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res.* 2002; 10: 923-31.
- 206) Hanks LJ, Newton AL, Ashraf AP, Gutierrez OM, Casazza K. Reduced-carbohydrate, weight loss diet is associated with greater bone mineral content in obese African-American girls. *J Diab Res Clin Met.* 2012.
- 207) Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2005; 54: 3140-7.
- 208) Hansen D, Dendale P, Beelen M, Jonkers RA, Mullens A, Corluy L, Meeusen R, Van Loon LJ. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol.* 2010; 109: 397-404.
- 209) Harada SI, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003; 423: 349-55.
- 210) Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev.* 1989; 69: 990-1047.
- 211) Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA.* 2004; 291: 2847-50.
- 212) Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Martínez J, Valero C, García-Velasco P, Nan D, Llorca J,



- González-Macías J. Metabolic syndrome and bone metabolism: the Camargo Cohort study. *Menopause*. 2010; 17: 955-61.
- 213) Hernández Hernández JL, Riancho Moral JA, González Macías J. Metabolic syndrome: how about bone?. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130: 745-50.
- 214) Hernández Tamayo M, Miguel Soca P, Marrero Hidalgo M, Pérez López I, Peña Pérez I, Rivas Estévez M. Comportamiento de variables clínicas, antropométricas y de laboratorio en pacientes con síndrome metabólico. *Medisur, Morteamérica*. 2011. disponible en: <<http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1260>>. fecha de acceso: 06 mar 2013.
- 215) Hernández Triana M. Recomendaciones nutricionales para el ser humano: actualización. *Invest Biomed*. 2004; 23: 266-92.
- 216) Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr*. 1982; 36: 680-90.
- 217) Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health*. 2007; 7: 220.
- 218) Hinoi E, Gao N, Jung DY, Yadav V, Yoshizawa T, Myers MG Jr, Chua SC Jr, Kim JK, Kaestner KH, Karsenty G. The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity. *J Cell Biol*. 2008; 183: 1235-42.
- 219) Hinoi E, Gao N, Jung DY, Yadav V, Yoshizawa T, Kajimura D, Myers MG Jr, Chua SC Jr, Wang Q, Kim JK, Kaestner KH, Karsenty G. An Osteoblast-dependent mechanism contributes to the leptin regulation of insulin secretion. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1173 Suppl 1: E20-30.
- 220) Hivert MF, Sun Q, Shrader P, Mantzoros CS, Meigs JB, Hu FB. Higher adiponectin levels predict greater weight gain in healthy women in the Nurses' Health Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19: 409-15. PMID: 20814416
- 221) Hodges SJ, Pilkington M, Stamp TCB, Catterall A, Shearer MJ, Bitensky L, Chayen J. Depressed levels of circulating



- menaquinones in patients with osteoporotic fractures of the spine and femoral neck. *Bone*. 1991; 12: 387–389.
- 222) Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol*. 1969; 27: 531-4.
- 223) Holecki M, Zahorska - Markiewicz B, Nieszporek T, et al. Selected parameters of bone turnover in obese perimenopausal women. *Ann Acad Med Siles*. 2006; 60: 186-91.
- 224) Holecki M, Wiecek A. Relationship between body fat mass and bone metabolism. *Pol Arch Med Wewn*. 2010; 120: 361-7.
- 225) Hood DA. Mechanisms of exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009; 34: 465-72.
- 226) Horowitz MC, Lorenzo JA. Immunologic regulation of bone development. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 602: 47-56.
- 227) Hotamisligil GS. The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 1999; 245: 621-5.
- 228) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1595–9.
- 229) Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001; 50: 1126–33.
- 230) Hsu Y, Venners S, Terwedow H, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 146-54.
- 231) Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2004; 53: 693-700.



- 232) Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1066-76.
- 233) Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 81-8.
- 234) Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009; 2: 231-7.
- 235) Huguet YMC, Boris KG, Raissa NF, Laure NJ, Julius O. Prevalence of insulin resistance in obese Cameroonian women. *J Diabetes Endocrinol.* 2010; 1: 19-26.
- 236) Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced beta-cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25: 768-72.
- 237) Hwang DK, Choi HJ. The relationship between low bone mass and metabolic syndrome in Korean women. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 425-31.
- 238) Hwang YC<sup>a</sup>, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 1337-42.
- 239) Hwang YC, Jee JH, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY, Lee MK. Circulating osteocalcin level is not associated with incident type 2 diabetes in middle-aged male subjects: mean 8.4-year retrospective follow-up study. *Diabetes Care.* 2012; 35: 1919-24.
- 240) Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta.* 2008; 396: 66-9.
- 241) IOTF. International Obesity Task Force. Informe global de prevalencia de sobrepeso y obesidad en países de la UE, 2008. Disponible en <http://www.ietf.org/database/documents/GlobalPrevalenceofAdultObesity28thOctober08.pdf>.
- 242) Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus.



- Rev Endocr Metab Disord. 2004; 5: 261-8.
- 243) Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotida arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals. *Hypertens Res.* 2005; 28: 27-34.
- 244) Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683-9.
- 245) Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Wilmore JH. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: 789-96.
- 246) Jameson LJ. Principios de Endocrinología. En: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison: Principios de Medicina Interna. 17 ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 2187-94.
- 247) Janicka A, Wren TA, Sanchez MM, Dorey F, Kim PS, Mittelman SD, Gilsanz V. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 143-147.
- 248) Jankowska EA, Rogucka E, Medraś M. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population-based study. *Andrologia.* 2001; 33: 384-9.
- 249) Janssen I<sup>a</sup>, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 683-8.
- 250) Janssen I<sup>b</sup>, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 2074-9.
- 251) Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 379-84.





- 252) Jéquier E. Alcohol intake and body weight: a paradox. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 173-4.
- 253) Jeon YK, Lee JG, Kim SS, Kim BH, Kim SJ, Kim YK, Kim IJ. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocr J.* 2011; 58: 87-93.
- 254) Jiménez Sanz M, Fernández Viadero C, Verduga Vélez R, Crespo Santiago D. Valores antropométricos en una población institucionalizada muy anciana. *Nutr Hosp.* 2002; 17: 244-50.
- 255) Jin L, Huang Y, Bi Y, Zhao L, Xu M, Xu Y, Chen Y, Gu L, Dai M, Wu Y, Hou J, Li X, Ning G. Association between alcohol consumption and metabolic syndrome in 19,215 middle-aged and elderly Chinese. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 92: 386-92.
- 256) John U, Hanke M, Rumpf HJ, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes (Lond).* 2005; 29: 1289-94.
- 257) Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. *European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. Am J Epidemiol.* 1997; 146: 287-93.
- 258) Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 985-92.
- 259) Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agodoa LY. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 992-9.
- 260) Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1974-80.
- 261) Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005; 26: 439-51.
- 262) Kaji H, Hisa I, Inoue Y, Naito J, Sugimoto T, Kasuga M. Analysis of factors affecting increase in bone



- mineral density at lumbar spine by bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner Metab.* 2009; 27: 76–82.
- 263) Kalsbeek A, Kreier F, Fliers E, Sauerwein HP, Romijn JA, Buijs RM. Minireview: Circadian control of metabolism by the suprachiasmatic nuclei. *Endocrinology.* 2007; 148: 5635-9.
- 264) Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 167-72.
- 265) Kanazawa I<sup>a</sup>, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 45-9.
- 266) Kanazawa I<sup>a</sup>, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 265–73.
- 267) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 187-94.
- 268) Kang MH, Kim MH, Bae YJ, Choi MK. Vegetable and fruit intake and its relevance with serum osteocalcin and urinary deoxypyridinoline in Korean adults. *Nutr Res Pract.* 2010; 4: 421-7.
- 269) Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993; 125: 1154–8.
- 270) Kao WH, Kammerer CM, Schneider JL, Bauer RL, Mitchell BD. Type 2 diabetes is associated with increased bone mineral density in Mexican-American women. *Arch Med Res.* 2003; 34: 399-406.
- 271) Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Dev Cell.* 2002; 2: 389-406.



- 272) Karsenty G<sup>a</sup>. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab.* 2006; 4: 341-8.
- 273) Karsenty G<sup>b</sup>, Ducy P. The hypothalamic control of bone mass, implication for the treatment of osteoporosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006; 67: 123.
- 274) Karsenty G, Oury F. The central regulation of bone mass, the first link between bone remodeling and energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4795-801.
- 275) Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011; 9: 48.
- 276) Kasuga M, Fujita-Yamaguchi Y, Blithe DL, White MF, Kahn CR. Characterization of the insulin receptor kinase purified from HUMAN placental membranes. *J Biol Chem.* 1983; 258: 10973-80.
- 277) Katano S, Nakamura Y, Nakamura A, Murakami Y, Tanaka T, Nakagawa H, Takebayashi T, Yamato H, Okayama A, Miura K, Okamura T, Ueshima H; HIPOP-OHP Research Group. Relationship among physical activity, smoking, drinking and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17: 644-50.
- 278) Kawada T, Kuratomi Y, Kanai T, Suto S, Nishime A, Koizumi M, Nakano N. Anthropometric obesity indices and metabolic syndrome in Japanese working men. *Work.* 2009; 34: 89-94.
- 279) Kawaguchi H, Akune T, Yamaguchi M, Ohba S, Ogata N, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Kadowaki T, Nakamura K. Distinct effects of PPAR gamma insufficiency on bone marrow cells, osteoblasts, and osteoclastic cells. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23: 275-9.
- 280) Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 2000; 23: 295-303.
- 281) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347: 305-13.
- 282) Kerstetter JE, Mitnick ME, Gundberg CM, Caseria DM, Ellison AF, Carpenter TO, Insogna KL.



- Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1052-5.
- 283) Kim SK, Kim HJ, Ahn CW, Park SW, Cho YW, Lim SK, Lee HC, Cha BS. Hyperleptinemia as a robust risk factor of coronary artery disease and metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Endocr J.* 2008; 55: 1085-92.
- 284) Kim HY, Choe JW, Kim HK, Bae SJ, Kim BJ, Lee SH, Koh JM, Han KO, Park HM, Kim GS. Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86: 350-8.
- 285) Kim SH, Lee JW, Im JA, Hwang HJ. Serum osteocalcin is related to abdominal obesity in Korean obese and overweight men. *Clin Chim Acta.* 2010; 411: 2054-7.
- 286) Kim YS, Paik IY, Rhie YJ, Suh SH. Integrative physiology: defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci.* 2010; 25: 985-91.
- 287) Kim JY, Ahn SV, Yoon JH, Koh SB, Yoon J, Yoo BS, Lee SH, Park JK, Choe KH, Guallar E. Prospective Study of Serum Adiponectin and Incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG Study. *Diabetes Care.* 2012.
- 288) Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, Mellström D. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 785-91.
- 289) Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone Mineral Density in Adults with the Metabolic Syndrome: Analysis in a Population-Based U.S. Sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4161-4.
- 290) Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009; 11: 761-5.
- 291) Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1790-4.
- 292) Knapen MH, Hamulyak K, Vermeer C. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 1001-5.
- 293) Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the



- metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1978-85.
- 294) Kopecky J, Clarke G, Enerbäck S, Spiegelman B, Kozak LP. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 GENE promoter prevents genetic obesity. *J Clin Invest*. 1995; 96: 2914-23.
- 295) Kouda K, Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Morikawa M, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Alcohol intake and bone status in elderly Japanese men: baseline data from the Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Bone*. 2011; 49: 275-80.
- 296) Kraja AT, Borecki IB, North K, Tang W, Myers RH, Hopkins PN, Arnett D, Corbett J, Adelman A, Province MA. Longitudinal and age trends of metabolic syndrome and its risk factors: the Family Heart Study. *Nutr Metab (Lond)*. 2006; 3: 41.
- 297) Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*. 1998; 393: 72-6.
- 298) Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 1330-4.
- 299) Kusuhara R, Katayama S, Itabashi A, Maruno Y, Inaba M, Akabane S, Tanaka K, Morita K, Shibuya M, Kawazu S, et al. Effect of dietary calcium on serum BGP (osteocalcin). *Endocrinol Jpn*. 1991; 38: 145-9.
- 300) Kyle UG<sup>a</sup>, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-Free and Fat Mass Percentiles in 5225 Healthy Subjects Aged 15 to 98 Years. *Nutrition*. 17: 534-41, 2001.
- 301) Kyle UG<sup>b</sup>, Genton L, Hans D, Karsegard VL, Michel JP, Slosman DO, Pichard C. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49: 1633-40.
- 302) Kylin E. Studien. Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrome. *Zentralblatt für innere Medizin* (44). 1923.



- 303) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-16.
- 304) Lamberg-Allardt C, Von Knorring J, Slätis P, Holmström T. Vitamin D status and concentrations of serum vitamin D metabolites and osteocalcin in elderly patients with femoral neck fracture: a follow-up study. *Eur J Clin Nutr*. 1989; 43: 355-61.
- 305) Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 1509-15.
- 306) Laroche M, Lasne Y, Felez A, Moulinier L, Bon E, Cantagrel A, Léophonte P, Mazières B. Osteocalcin and smoking. *Rev Rhum Ed FR*. 1994; 61: 433-6.
- 307) Lau EM, Chan YH, Chan M, Woo J, Griffith J, Chan HH, Leung PC. Vertebral deformity in chinese men: prevalence, risk factors, bone mineral density, and body composition measurements. *Calcif Tissue Int*. 2000; 66: 47-52.
- 308) Lavie CJ, Milani RV. Obesity and cardiovascular disease: the hippocrates paradox: *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 677-9.
- 309) Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2006; 49: 41-8.
- 310) Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology*. 2007; 148: 2669-80.
- 311) Lazarus R, Sparrow D, Weiss S. temporal relations between obesity and insulin: longitudinal data from the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1998; 147: 173-9.
- 312) Leclercq I, Horsmans Y, De Bruyere M, Geubel AP. Influence of body mass index, sex and age on serum alanine aminotransferase (ALT) level in healthy blood donors.



- Acta Gastroenterol Belg. 1999; 62: 16-20.
- 313) Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem.* 2000; 37: 432-46.
- 314) Lee WY, Jung CH, Park JS, Rhee EJ, Kim SW. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67: 70-7.
- 315) Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007; 130: 456-69.
- 316) Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2008; 19: 161-6.
- 317) Lee CL Jr, Norimah AK, Ismail MN. Association of energy intake and macronutrient composition with overweight and obesity in Malay women from Klang valley. *Malays J Nutr.* 2010; 16: 251-60.
- 318) Lee NK. An evolving integrative physiology: skeleton and energy metabolism. *BMB Rep.* 2010; 43: 579-83.
- 319) Lee YJ, Lee H, Jee SH, Lee SS, Kim SR, Kim SM, Lee MW, Lee CB, Oh S. Serum osteocalcin is inversely associated with adipocyte-specific fatty acid-binding protein in the Korean metabolic syndrome research initiatives. *Diabetes Care.* 2010; 33: e90.
- 320) Lee Y, Kim M, Choi K, Im J, Bae W, Kim S, Sohn C. Relationship between inflammation biomarkers, antioxidant vitamins, and bone mineral density inpatients with metabolic syndrome. *Nutr Res Pract.* 2011; 5: 150-6.
- 321) Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28: 47.
- 322) Lemieux S, Prud'homme D, Moorjani S, Tremblay A, Bouchard C, Lupien PJ, Després JP. Do elevated levels of abdominal visceral adipose tissue contribute to age-related differences in plasma lipoprotein concentrations in men?. *Atherosclerosis.* 1995; 118: 155-64.
- 323) Levinger I, Zebaze R, Jerums G, Hare DL, Selig S, Seeman E. The effect of acute exercise on undercarboxylated osteocalcin in



- obese men. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 1621-6.
- 324) Li WC, Hsiao KY, Chen IC, Chang YC, Wang SH, Wu KH. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10: 36.
- 325) Lian J, C Stewart, E Puchacz, S Mackowiak, V Shalhoub, D Collart, G Zambetti, G Stein. Structure of the rat osteocalcin gene and regulation of vitamin D-dependent expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86: 1143–1147.
- 326) Lidfeldt J, Holmdahl L, Samsioe G, Nerbrand C, Nyberg P, Scherstén B, Agardh CD. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women's health in the Lund area study. *Metabolism.* 2002; 51: 267-70.
- 327) Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Duncan BB, Heiss G. Development of the multiple metabolic syndrome in the ARIC cohort: joint contribution of insulin, BMI, and WHR. Atherosclerosis risk in communities. *Ann Epidemiol.* 1997; 7: 407-16.
- 328) Lin HV, Kim JY, Poci A, Rossetti L, Shapiro L, Scherer PE, Accili D. Adiponectin resistance exacerbates insulin resistance in insulin receptor transgenic/knockout mice. *Diabetes.* 2007; 56: 1969-76.
- 329) Lin JD, Lin LP, Liou SW, Chen YC, Hsu SW, Liu CT. Gender differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components among adults with disabilities based on a community health check up data. *Research in Development Disabilities.* 2013; 34: 516-20.
- 330) Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2004; 4: 63-8.
- 331) Lippi G, Tessitore N, Montagnana M, Bedogna V, Salvagno GL, Targher G, Lupo A. Influence of age and gender variations on glomerular filtration rate estimated by the MCQE formula. *Biochimica Medica.* 2009; 19: 81-6.
- 332) Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome





- in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2926-32.
- 333) Liu Z, Qiu L, Chen YM, Su YX. Effect of milk and calcium supplementation on bone density and bone turnover in pregnant Chinese women: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283: 205-11.
- 334) Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180: 32-9.
- 335) Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3153-9.
- 336) Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, Kozak LP, Flier JS. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature*. 1993; 366: 740-2.
- 337) Lu C, Ivaska KK, Alen M, Wang Q, Törmäkangas T, Xu L, Wiklund P, Mikkola TM, Pekkala S, Tian H, Väänänen HK, Cheng S. Serum osteocalcin is not associated with glucose but is inversely associated with leptin across generations of nondiabetic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 4106-14.
- 338) Lubitskaia NS, Antoniuk MV, Veremchuk LV, Khodosova KK. Role of tumor necrosis factor in the development of metabolic syndrome. *Ter Arkh*. 2009; 81: 59-63.
- 339) Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*. 2002; 287: 2414-23.
- 340) Lundberg P, Allison SJ, Lee NJ, Baldock PA, Brouard N, Rost S, Enriquez RF, Sainsbury A, Lamghari M, Simmons P, Eisman JA, Gardiner EM, Herzog H. Greater bone formation of Y2 knockout mice is associated with increased osteoprogenitor numbers and altered Y1 receptor expression. *J Biol Chem*. 2007; 282: 19082-91.
- 341) Lynae J. Hanks LJ, Newton AL, Ashraf AP, Gutierrez OM, Casazza K. Reduced-carbohydrate, weight loss diet is associated with greater bone mineral content in obese African-American girls. *Diab Res Clin Met*. 2012; 2-5.



- 342) Mabry RM, Reeves MM, Eakin EG, Owen N. Gender differences in prevalence of the metabolic syndrome in Gulf Cooperation Council Countries: a systematic review. *Diabet Med.* 2010; 27: 593-7.
- 343) Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y, Proenca R, Negrel R, Ailhaud G, Friedman JM: Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 6957-60.
- 344) Magalhães K, Moreira Magalhães M, Trovão Diniz E, Salgado Lucena C, Griz L, Bandeira F. Metabolic Syndrome and Central Fat Distribution Are Related to Lower Serum Osteocalcin Concentrations. *Ann Nutr Metab.* 2013; 62: 181-186.
- 345) Maillard C, Berruyer M, Serre CM, Dechavanne M, Delmas PD. Protein-S, a vitamin K-dependent protein, is a bone matrix component synthesized and secreted by osteoblasts. *Endocrinology.* 1992; 130: 1599-604.
- 346) Maki KC, Fulgoni VL 3rd, Keast DR, Rains TM, Park KM, Rubin MR. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012; 10: 363-72.
- 347) Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of The metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004; 110: 1245-50.
- 348) Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani MA, Nelson-Williams C, Carew KS, Mane S, Najmabadi H, Wu D, Lifton RP. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science.* 2007; 315: 1278-82.
- 349) Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995; 333: 677-685.
- 350) Manual de procedimientos. Toma de medidas clínicas y antropométricas en el adulto y en el adulto mayor. Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica



- Programa de Salud del Adulto y el Anciano. México. 2002.
- 351) Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1513-7.
- 352) Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension.* 1999; 33: 537-41.
- 353) Marrone JA, Maddalozzo GF, Branscum AJ, Hardin K, Cialdella-Kam L, Philbrick KA, Breggia AC, Rosen CJ, Turner RT, Iwaniec UT. Moderate alcohol intake lowers biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women. *Menopause.* 2012. [Epub ahead of print].
- 354) Martin A, De Vittoris R, David V, Moraes R, Bégeot M, Lafage-Proust MH, Alexandre C, Vico L, Thomas T. Leptin modulates both resorption and formation while preventing disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. *Endocrinology.* 2005; 146: 3652-9.
- 355) Martín Moreno V, Gómez Gandoy JB, Gómez de la Cámara A, Antoranz González MJ. Body fat and fat mass-fat free mass ratio estimated by bioelectric impedance in the nutritional evaluation of women 35-55 years of age. *Rev Esp Salud Pública.* 2002; 76: 723-34.
- 356) Martín Moreno V, Gómez Gandoy JB, Otero MO, Gómez de la Cámara A, Antoranz González MJ. Grado de acuerdo entre los índices adiposo-musculares obtenidos a partir de medidas antropométricas del brazo, pliegues cutáneos e impedancia bioeléctrica. *Nutr. Hosp.* 2003; XVIII (2): 77-86.
- 357) Martínez-González MA, Martínez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23: 1192-201.
- 358) Martínez Roldán C, Veiga Herreros P, López de Andrés A, Cobo Sanz JM, Carbajal Azcona A. Nutritional status assessment in a group of university students by means of dietary parameters and body composition. *Nutr Hosp.* 2005; 20: 197-203.
- 359) Mataix Verdú J (Ed). *Nutrición y Alimentación Humana. I. Nutrientes*



- y alimentos. 1º edición. Madrid; Ergon: 2002.
- 360) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-9.
- 361) Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147: 173-80.
- 362) Matsumoto M, Poci A, Rossetti L, Depinho RA, Accili D. Impaired regulation of hepatic glucose production in mice lacking the forkhead transcription factor Foxo1 in liver. *Cell Metab*. 2007; 6 : 208-16.
- 363) Mauro LJ, Olmsted EA, Skrobacz BM, Mourey RJ, Davis AR, Dixon JE. Identification of a hormonally regulated protein tyrosine phosphatase associated with bone and testicular differentiation. *J Biol Chem*. 1994; 269: 30659-67.
- 364) McDowell MA, Fryar CD, Ogden CL, Flegal KM. Anthropometric Reference Data for Children and Adults: United States, 2003–2006. *National Health Statistics Reports*. 2008; 10: 1-44.
- 365) McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link?. *Endocrine*. 2004; 23: 1-10.
- 366) McFarlane SI. Bone metabolism and the cardiometabolic syndrome: pathophysiologic insights. *J Cardiometab Syndr*. 2006; 1: 53-7.
- 367) McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PWF, Jacques PF. Carbohydrate Nutrition, Insulin Resistance, and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*. 2004; 27: 538-46.
- 368) McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 385–90.
- 369) Mehran AY, Templeman NM, Brigidi GS, Gareth E, Lim GE, Chu KY, Hu X, Botezelli JD, Asadi A, Hoffman BG, Timothy J. Kieffer TJ,



- Bamji SX, Clee SM, Johnson JD. Hyperinsulinemia Drives Diet-Induced Obesity Independently of Brain Insulin Production. *Cell Metabolism*. 2012; 16:723-7.
- 370) Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003; 52: 2160-7.
- 371) Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2906-12.
- 372) Meilleur KG, Doumatey A, Huang H, Charles B, Chen G, Zhou J, Shriner D, Adeyemo A, Rotimi C. Circulating adiponectin is associated with obesity and serum lipids in West Africans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3517-2.
- 373) Michaëlsson K, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Bergström R, Ljunghall S. Diet, bone mass and osteocalcin: a cross-sectional study. *Calcif Tissue Int*. 1995; 5: 86-93.
- 374) Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1252-7.
- 375) Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 2292-333.
- 376) Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-



- beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell*. 2004; 3: 379-89.
- 377) Mohan V, Deepa R, Pradeepa R, Vimalaswaran KS, Mohan A, Velmurugan K, Radha V. Association of low adiponectin levels with the metabolic syndrome-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-4). *Metabolism*. 2005; 54: 476-81.
- 378) Molarius A, Seidell JC, Kuulasmaa K, Dobson AJ, Sans S. Smoking and relative body weight: an international perspective from the WHO MONICA Project. *J Epidemiol Community Health*. 1997; 51: 252-60.
- 379) Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NC. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 1152-60.
- 380) Moreiras O, Carbajal A, Pereira I, Varela-Moreira, Ruiz-Roso B. Nutrición y salud de las personas de edad avanzada en Europa: Euronut-SÉNECA. Estudio en España. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1993; 8: 197-242.
- 381) Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, Li H, Elmquist JK, Kennedy RT, Kulkarni RN. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. *J Clin Invest*. 2007; 117: 2860-8.
- 382) Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44: S14-S21.
- 383) Morrison JA, Glueck CJ, Daniels S, Wang P, Stroop D. Paradoxically high adiponectin in obese 16-year-old girls protects against appearance of the metabolic syndrome and its components seven years later. *J Pediatr*. 2011; 158: 208-14.e1.
- 384) Morse D, Sassone-Corsi P. Time after time: inputs to and outputs from the mammalian circadian oscillators. *Trends Neurosci*. 2002; 25: 632-7.
- 385) Motyl KJ, McCabe LR, Schwartz AV. Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 503: 2-10.
- 386) Movahed A, Bagher B, Iraj Nabipour I, Kalantarhormozi M, Asadipooya K, Vahdat K, Samad Akbarzadeh S, Maryam Farrokhnia M, Assadi M, Amirinejad R, Bargahi A, Zahra Sanjdideh Z. Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes



- mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2012; 30: 683-691.
- 387) Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol.* 2004; 165: 625-30.
- 388) Mussolino ME, Madans JH, Gillum RF. Bone mineral density and mortality in women and men: the NHANES I epidemiologic followup study. *Ann Epidemiol.* 2003; 13: 692-7.
- 389) Must J, Spadano EH, Coakley AE, Field G, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999; 282: 1523-1529.
- 390) Nakae J, Biggs WH 3rd, Kitamura T, Cavenee WK, Wright CV, Arden KC, Accili D. Regulation of insulin action and pancreatic beta-cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor Foxo1. *Nat Genet.* 2002; 32: 245-53.
- 391) Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, Biggs WH 3rd, Arden KC, Accili D. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation. *Dev Cell.* 2003; 4: 119-29.
- 392) Nakanishi N, Okamoto M, Makino K, Suzuki K, Tataru K. Distribution and cardiovascular risk correlates of serum triglycerides in young Japanese adults. *Ind Health.* 2002; 40: 28-35.
- 393) Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1427-32.
- 394) National Research Council. Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Washington: National Academy of Sciences, 1989.
- 395) Navarro E, Mijac V, Ryder HF. Ultrasonography measurement of intrabdominal visceral fat in obese men. Association with alterations in serum lipids and insulinemia. *Arch Latinoam Nutr.* 2010; 60: 160-7.
- 396) Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Abdominal fat and hip fracture risk in the elderly: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005; 6: 11.



- 397) Nguyen NT, Nguyen XM, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Obes Surg.* 2011; 21: 351-5.
- 398) Nielsen HK, Lundby L, Rasmussen K, Charles P, Hansen C. Alcohol decreases serum osteocalcin in a dose-dependent way in normal subjects. *Calcif Tissue Int.* 1990; 46: 173-8.
- 399) Nishiyama S, Tomoeda S, Ohta T, Higuchi A, Matsuda I. Differences in basal and postexercise osteocalcin levels in athletic and nonathletic humans. *Calcif Tissue Int.* 1988; 43: 150-4.
- 400) Noakes M, Keogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1298-306.
- 401) Núñez NP, Carpenter CL, Perkins SN, Berrigan D, Jaque SV, Ingles SA, Bernstein L, Forman MR, Barrett JC, Hursting SD. Extreme obesity reduces bone mineral density: complementary evidence from mice and women. *Obesity (Silver Spring).* 2007; 15: 1980-7.
- 402) Nutricia: Estudio nutricional en residencias de ancianos: estudio epidemiológico del estado nutricional en la población anciana sana de centros residenciales públicos. Nutricia, S.A (ed.) 1998.
- 403) Nussey S, Whitehead S. Principles of Endocrinology. En *Oxford: BIOS Scientific Publishers. Endocrinology: An integrated approach.* St. George's Hospital Medical School, London, UK. 2001.
- 404) Obrant KJ, Käkönen SM, Astermark J, Lilja H, Lövgren T, Akesson K, Petterson K. The proportion of carboxylated to total or intact osteocalcin in serum discriminates warfarin-treated patients from control subjects. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 555-60.
- 405) Ogbera A. Prevalence and gender distribution of the metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2:1.
- 406) Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006; 295: 1549-55.





- 407) Oliveira MAM, Fagundes RLM, Moreira EAM, Trindade EBSM, Carvalho T. Relación de indicadores antropométricos con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94: 478-85.
- 408) Olsen BJ, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000; 16: 191–220.
- 409) Onat A, Hergenç G, Dursunoğlu D, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Can G. Relatively high levels of serum adiponectin in obese women, a potential indicator of anti-inflammatory dysfunction: relation to sex hormone-binding globulin. *Int J Biol Sci.* 2008; 4: 208-14.
- 410) Oosterwerff MM, Van Schoor NM, Lips P, Eekhoff EM. Osteocalcin as a predictor of the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78: 242-72012.
- 411) Ortega RM, Garrido G, Turrero E, Chamorro M, Díaz Aibo E, Andres P. Anthropometric evaluation of the nutritional status of an elderly group from Madrid (Spain). *Arch Latinoam Nutr.* 1992; 42: 26-35.
- 412) Ortego-Centeno N, Muñoz-Torres M, Jódar E, Hernández-Quero J, Jurado-Duce A, De la Higuera Torres-Puchol J. Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int.* 1997; 60: 496-500.
- 413) Orwoll ES, Deftos LJ. Serum osteocalcin (BGP) levels in normal men: alongitudinal evaluation reveals an age-associated increase. *J Bone Miner Res.* 1990; 5: 259-62.
- 414) Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, Yoshikawa H, Shimomura I. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 331: 520-6.
- 415) Ott M, Fischer H, Polat H, Helm EB, Frenz M, Caspary WF, Lembcke B. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995; 9: 20-5.
- 416) Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L; Insulin Resistance Atherosclerosis



- Study. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004; 27 (3): 788-93.
- 417) Paletas K, Eleni Athanasiadou E, Maria Sarigianni M, Paschalis P, Kalogirou A, Hassapidou M, Tsapas A. The Protective Role of the Mediterranean Diet on the Prevalence of Metabolic Syndrome in a Population of Greek Obese Subjects. *J Am Coll Nutr*. 2010; 29: 41-5.
- 418) Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1196-9.
- 419) Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 427-36.
- 420) Park SH, Lee WY, Rhee EJ, Jeon WK, Kim BI, Ryu SH, Kim SW. Relative risks of the metabolic syndrome according to the degree of insulin resistance in apparently healthy Korean adults. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 108: 553-9.
- 421) Pearson TA, Fuster V. Executive Summary. 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk management with the hazard for coronary disease events. *JACC*. 1996; 27: 961-63.
- 422) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: Estatement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499-511.
- 423) Pednekar MS, Gupta PC, Shukla HC, Hebert JR. Association between tobacco use and body mass index in urban Indian population: implications for public



- health in India. *BMC Public Health*. 2006; 6: 70.
- 424) Pérez-Castrillón JL, Martín-Escudero JC, Alvarez Manzanares P, Cortés Sancho R, Iglesias Zamora S, García Alonso. Hypertension as a risk factor for hip fracture. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 146-7.
- 425) Perissinotto E, Pisent C, Sergi G, Grigoletto F; ILSA Working Group (Italian Longitudinal Study on Ageing). Anthropometric measurements in the elderly: age and gender differences. *Br J Nutr*. 2002; 87: 177-86.
- 426) Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2006; 8: 28-36.
- 427) Phan WL, Wang JY, Liu CC, Pei D, Yen IP, Hsu CH, Chen YI. Systolic Blood Pressure as an Independent Predictor of Metabolic Syndrome in Male Adolescents. *Acta Cardiol Sin*. 2012; 28: 111-117.
- 428) Pietschmann P, Knoflach P, Woloszczuk W. Increased serum osteocalcin levels in patients with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86: 72-4.
- 429) Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 827-32.
- 430) Polgreen LE, Jacobs DR, Nathan BM, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Association of osteocalcin with obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in young adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20: 2194-201.
- 431) Pongchaiyakul C, Kosulwat V, Charoenkiatkul S, Chailurkit LO, Rojroongwasinkul N, Rajatanavin R. The association of dietary calcium, bone mineral density and biochemical bone turnover markers in rural Thai women. *J Med Assoc Thai*. 2008; 91: 295-302.
- 432) Potts JT, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in calcium homeostasis, bone metabolism and bone development: the proteins, their genes and receptors. In *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*, A. Press, ed. (San Diego: Academic Press). 1998; p. 52-94.



- 433) Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1266-71.
- 434) Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, Parker RA, Compston J. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 292-7.
- 435) Price PA, Parthemore JC, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest.* 1980; 66: 878-83.
- 436) Price PA. Gla-containing proteins of bone. *Connect Tissue Res.* 1989; 21: 51-7.
- 437) Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, Hermosilla E, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, Nogués X, Compston JE, Díez-Pérez A. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 294-300.
- 438) Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev.* 2007; 21: 1443-55.
- 439) Rached MT, Kode A, Silva BC, Jung DY, Gray S, Ong H Paik JH, DePinho RA, Kim JK, Karsenty G, Kousteni S. FoxO1 expression in osteoblasts regulates glucose homeostasis through regulation of osteocalcin in mice. *J Clin Invest.* 2010; 120: 357-68.
- 440) Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 164-71.
- 441) Rappaport R. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *GGH.* 2009. 25: 24-5.
- 442) Ratamess NA, Hoffman JR, Faigenbaum AD, Mangine GT, Falvo MJ, Kang J. The combined effects of protein intake and resistance training on serum osteocalcin concentrations in strength and power athletes. *J Strength Cond Res.* 2007; 21: 1197-203.
- 443) Razzouk L, Muntner P. Ethnic, gender, and age-related differences in patients with the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2009; 11: 127-32.
- 444) Reaven GM. Banting lectura 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-1607.



- 445) Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001; 37: 1199-208.
- 446) Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K, Brinkley L, Pak CY. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 265-74.
- 447) Reid IR<sup>a</sup>, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TM, Cundy TF. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women—a key role for fat mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992; 75: 45-51.
- 448) Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75: 779–782.
- 449) Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW, Stapleton J. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *Am J Physiol*. 1993; 265: E655-9.
- 450) Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone*. 2002; 31: 547–55.
- 451) Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 595-606.
- 452) Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 503: 20-7.
- 453) Reinehr T, Roth CL. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34: 852-8.
- 454) Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 861–867.
- 455) Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 347-52.
- 456) Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1676–86.



- 457) Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutinal osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res.* 1998; 13: 763-73.
- 458) Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science.* 2000; 289: 1508-14.
- 459) Rodríguez-Rodríguez E, López-Plaza B, López-Sobaler AM<sup>a</sup>, Ortega RM<sup>a</sup>. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutr Hosp.* 2011; 26: 355-63.
- 460) Rogero Blanco ME, Albañil Ballesteros MR, Sánchez Martin M, Rabanal Basalo A, Olivas Domínguez A, García Lacalle C. Prevalence of insulin resistance in young adult population. Relationship with weight status. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59: 98-104.
- 461) Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int.* 1998; 63: 107-11.
- 462) Rosen CJ. Insulin-like growth factor I and bone mineral density: experience from animal models and human observational studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18: 423-35.
- 463) Rosen CJ. Bone remodeling, energy metabolism, and the molecular clock. *Cell Metab.* 2008; 7: 7-10.
- 464) Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med.* 2009; 122:409-14.
- 465) Ross SE, Erickson RL, Gerin I, DeRose PM, Bajnok L, Longo KA, Misek DE, Kuick R, Hanash SM, Atkins KB, Andresen SM, Nebb HI, Madsen L, Kristiansen K, MacDougald OA. Microarray analyses during adipogenesis: Understanding the effects of Wnt signaling on adipogenesis and the roles of liver X receptor alpha in adipocyte metabolism. *Mol Cell Biol.* 2002; 22: 5989–5999.
- 466) Roubenoff R. Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64: 459S-462S.
- 467) Roux C, Arabi A, Porcher R, Garnero P. Serum leptin as a



- determinant of bone resorption in healthy postmenopausal women. *Bone*. 2003; 33: 847-52.
- 468) Sadler JE. Medicine: K is for koagulation. *Nature*. 2004; 427: 493-4.
- 469) Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128: 184-96; quiz 1 p following 200.
- 470) Saleem U, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1474-8.
- 471) Sarkar PD, Choudhury AB. Relationship of serum osteocalcin levels with blood glucose, insulin resistance and lipid profile in central Indian men with type 2 diabetes. *Arch Physiol Biochem*. 2012; 118: 260-4.
- 472) Sato S, Hanada R, Kimura A, Abe T, Matsumoto T, Iwasaki M, Inose H, Ida T, Mieda M, Takeuchi Y, Fukumoto S, Fujita T, Kato S, Kangawa K, Kojima M, Shinomiya K, Takeda S. Central control of bone remodeling by neuromedin U. *Nat Med*. 2007; 13: 1234-40.
- 473) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108: 414-9.
- 474) Sayinalp S, Gedik O, Koray Z. Increasing serum osteocalcin after glycemic control in diabetic men. *Calcif Tissue Int*. 1995; 57: 422-5.
- 475) Schaller S, Henriksen K, Sørensen MG, Karsdal MA. The role of chloride channels in osteoclasts: CIC-7 as a target for osteoporosis treatment. *Drug News Perspect*. 2005; 18: 489-95.
- 476) Shaibi GQ, Cruz ML, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Lane CJ, Kelly LA, Davis JN, Koebnick C, Ventura EE, Roberts CK, Goran MI. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1809-13.



- 477) Sharma AM. Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26 Suppl 4: S5-7.
- 478) Sharma AM. Obesity and cardiovascular risk. *Growth Horm IGF Res.* 2003; 13 Suppl A: S10-7.
- 479) Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Dawson-Hughes B, Vasan RS, Booth SL. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63: 458-64.
- 480) Sheng L, Cao W, Cha B, Chen Z, Wang F, Liu J. Serum osteocalcin level and its association with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 22.
- 481) Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2000; 103: 211-25.
- 482) Schwartz AV. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone?. *Calcif Tissue Int.* 2003; 73: 515-9.
- 483) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR; Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 32-8.
- 484) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Tylavsky FA, Feingold KR, Resnick HE, Shorr RI, Nevitt MC, Black DM, Cauley JA, Cummings SR, Harris TB; Health ABC Study. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 596-603.
- 485) Schwenk A, Beisenherz A, Kremer G, Diehl V, Salzberger B, Fätkenheuer G. Bioelectrical impedance analysis in HIV-infected patients treated with triple antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 867-73.
- 486) Schwenk A, Beisenherz A, Römer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 496-501.
- 487) Scimeca JC, Franchi A, Trojani C, Parrinello H, Grosgeorge J, Robert C, Jaillon O, Poirier C, Gaudray P, Carle GF. The gene encoding the mouse homologue of the human osteoclast-specific 116-kDa V-ATPase subunit bears a





- deletion in osteosclerotic (oc/oc) mutants. *Bone*. 2000; 26: 207-13.
- 488) Seckl JR. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases: Changing glucocorticoid action. *Curr Opin Pharmacol*. 2004; 4: 597-602.
- 489) Sherpoi GH, Cucu C. Transaminases are significantly increased in patients with metabolic syndrome when compared with obese controls. *Acta Endocrinologica (Buc)*. 2005; 1: 19-29.
- 490) Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. Effects of cigarette smoking. *JAMA*. 1989; 261: 1169-73.
- 491) Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem*. 2006; 99: 196-208.
- 492) Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ, Rosen CJ, Churchill GA, Lecka-Czernik B. PPAR gamma 2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*. 2009; 106: 232-46.
- 493) Sievenpiper JL, Jenkins DJA, Josse RG, Leiter L, Vuksan V. Simple skinfold-thickness measurements complement conventional anthropometric assessments in predicting glucose tolerance. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 657-73.
- 494) Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 331-5.
- 495) Skilton MR, Laville M, Cust AE, Moulin P, Bonnet F. The association between dietary macronutrient intake and the prevalence of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2008; 100: 400-7.
- 496) Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4119-23.



- 497) Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (2001) Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Disponible en [www.nutricioncomunitaria.org/generica.jsp?tipo=docu&id=2](http://www.nutricioncomunitaria.org/generica.jsp?tipo=docu&id=2). [acceso 24-1-2012].
- 498) Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, Davidson KW, Tsaioun KI, Sadowski JA. Changes in serum osteocalcin, plasma phylloquinone, and urinary gamma-carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phylloquinone in human subjects. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 779-84.
- 499) Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 969-77.
- 500) Soto A, Bellido D, Buño E, Pértega S, Martínez-Olmos M, Vidal O. Prevalencia de síndrome metabólico en una población de pacientes con obesidad y sobrepeso. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52: 391-8.
- 501) Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 2001; 104: 531-43.
- 502) Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke HZ, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regulatory Peptides.* 2000; 92: 73-8.
- 503) Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease?. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2676-81.
- 504) Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64: 6-15.
- 505) Stolar M. Metabolic syndrome: controversial but useful. *Cleve Clin J Med.* 2007; 74: 199-202, 205-8.
- 506) Strotmeyer ES, Cauley JA. Diabetes mellitus, bone mineral density, and fracture risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14: 429-35.
- 507) Suh HS, Hwang IC, Lee KS, Kim KK. Relationships between serum osteocalcin, leptin and the effect of weight loss by pharmacological treatment in healthy, nonsmoking Korean obese



- adults. *Clin Chim Acta*. 2013; 418: 17-21.
- 508) Sun CY, Hsu LA, Chang PY, Wu TL, Chan. Serum Adiponectin and Leptin Levels and Their Relations with inflammatory Factors and Metabolic Syndrome. *J Biomed Lab Sci*. 2011; 23: 140-6.
- 509) Sung KC, Seo MH, Rhee EJ, Wilson AM. Elevated fasting insulin predicts the future incidence of metabolic syndrome: a 5-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 10: 108.
- 510) Suter PM. Is alcohol consumption a risk factor for weight gain and obesity? *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005; 42: 197-227.
- 511) Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone*. 1996; 18: 487-8.
- 512) Szulc P, Varennes A, Delmas PD, Goudable J, Chapurlat R. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk—the MINOSstudy. *J Bone Miner Res*. 2010; 25: 1446-54.
- 513) Takahashi N, Akatsu T, Udagawa N, Sasaki T, Yamaguchi A, Moseley JM, Martin TJ, Suda T. Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. *Endocrinology*. 1988; 123: 2600-2.
- 514) Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*. 2002; 111: 305-17.
- 515) Tan A, Gao Y, Yang X, Zhang H, Qin X, Mo L, Peng T, Xia N, Mo Z. Low serum osteocalcin level is a potential marker for metabolic syndrome: results from a Chinese male population survey. *Metabolism*. 2011; 60: 1186-92.
- 516) Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 1912–20.
- 517) Tarquini B, Navari N, Perfetto F, Piluso A, Romano S, Tarquini R. Evidence for bone mass and body fat distribution relationship in postmenopausal obese women. *Arch Gerontol Geriatr*. 1997; 24: 15–21.
- 518) Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S,



- Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell*. 1995; 83: 1263–71.
- 519) Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet*. 2003; 4: 638-49.
- 520) Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2007; 75: 690-701.
- 521) The European Health Report 2009. Health and health systems. Copenhagen. Who Regional Office for Europe. Who Regional Publications. 2009. [www.euro.who.int/document/e93103.pdf](http://www.euro.who.int/document/e93103.pdf).
- 522) Third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation. 2002; 106: 3143-421.
- 523) Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*. 1999; 140: 1630-8.
- 524) Tikiz C, Unlü Z, Tikiz H, Ay K, Angin A, Onur E, Var A, Tüzün C. The effect of simvastatin on serum cytokine levels and bone metabolism in postmenopausal subjects: negative correlation between TNF-alpha and anabolic bone parameters. *J Bone Miner Metab*. 2004; 22: 365-71.
- 525) Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77: 683-6.
- 526) Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int*. 2001; 12: 259-265.
- 527) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JC, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen



- V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1343–50.
- 528) Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1196–200.
- 529) Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun.* 2010; 11: 145-56.
- 530) Van Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A, Birkenhäger JC, Pols HA. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 409-14.
- 531) Vanderschueren D, Gevers G, Raymaekers G, Devos P, Dequeker J. Sex- and age-related changes in bone and serum osteocalcin. *Calcif Tissue Int.* 1990; 46: 179-82.
- 532) Vashishth D. Collagen glycation and its role in fracture properties of bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005; 5: 316.
- 533) Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Bréart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 719-24.
- 534) Via M. The malnutrition of obesity: micronutrient deficiencies that promote diabetes. *ISRN Endocrinol.* 2012; 2012: 103472.
- 535) Vilardell-Latorre E. *Endocrinología. Generalidades.* En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna* 14 ed. Madrid: Harcourt International; 2000. p. 2275-82.
- 536) Von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barrett-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 1337-44.
- 537) Wah Ng. Regulation of glucose metabolism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75: 147-55.
- 538) Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev.* 2007; 29: 6-28.



- 539) Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin d deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117: 503-511.
- 540) Wang L, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. Alcohol consumption, weight gain, and risk of becoming overweight in middle-aged and older women. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 453-61.
- 541) Wang H, Peng DQ. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis*. 2011; 10:176.
- 542) Wang Q, Zhang B, Xu Y, Xu H, Zhang N. The Relationship between Serum Osteocalcin Concentration and Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Journal of Endocrinol*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/842598>
- 543) Wei J, Ducy P. Co-dependence of bone and energy metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 2010; 503: 35-40.
- 544) Weinreb M, Shinar D, Rodan GA. Different pattern of alkaline phosphatase, osteopontin, and osteocalcin expression in developing rat bone visualized by in situ hybridization. *J Bone Miner Res*. 1990; 5: 831-42.
- 545) Welborn TA, Dhaliwal SS, Bennett SA. Waist hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Med J Aust*. 2003; 179: 580-585.
- 546) Wells JC. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21: 415-30.
- 547) Whitcomb BW, Bruder JM, Bauer RL, Mahaney MC, Tracy RP, Kammerer CM, Mitchell BD. C-reactive protein levels are associated with decreased bone mineral density in Mexican Americans. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: S289.
- 548) Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999; 341: 427-34.
- 549) Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 112: 3066-72.
- 550) Winhofer Y, Handisurya A, Tura A, Bittighofer C, Klein K, Schneider B, Bieglmayer C, Wagner OF, Pacini G, Luger A, Kautzky-Willer



- A. Osteocalcin is related to enhanced insulin secretion in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33: 139-43.
- 551) Wolf G. Energy regulation by the skeleton. *Nutr Rev*. 2008; 66: 229-33.
- 552) Workalemahu T, Gelaye B, Berhane Y, Williams MA. Physical Activity and Metabolic Syndrome among Ethiopian Adults. *Am J Hypertens*. 2013 Feb 19. [Epub ahead of print].
- 553) World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of the WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series. 1995; 854: 1-452.
- 554) Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Troy A, Cinti S, Lowell B, Scarpulla RC, Spiegelman BM. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*. 1999; 98: 115-24.
- 555) Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, Nelson KW, Ballantyne CM. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2697-703.
- 556) Yadav<sup>a</sup> VK, Karsenty G. Leptin-dependent co-regulation of bone and energy metabolism. *Aging (Albany NY)*. 2009; 1: 954-6.
- 557) Yadav<sup>b</sup> VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, Klemenhagen KC, Tanaka KF, Gingrich JA, Guo XE, Tecott LH, Mann JJ, Hen R, Horvath TL, Karsenty G. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*. 2009; 138: 976-89.
- 558) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J*. 2002; 49: 211-7.
- 559) Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Kurioka S, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone*. 2009; 45: 174-9.
- 560) Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, Takaoka S, Sugimoto T. Relationships between



- undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women. *Clin Nutr.* 2010; 29: 761-5.
- 561) Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res.* 2002; 10: 1104-10.
- 562) Yang X, Matsuda K, Bialek P, Jacquot S, Masuoka HC, Schinke T, Brancorsini S, Sassone-Corsi P, Townes TM, Hanauer A, Karsenty G. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology; implication for Coffin-Lowry Syndrome. *Cell.* 2004; 117: 387-98.
- 563) Yang CY, Peng CY, Liu YC, Chen WZ, Chiou WK. Surface anthropometric indices in obesity-related metabolic diseases and cancers. *Chang Gung Med J.* 2011; 34: 1-22.
- 564) Yeap BB, Chubb SA, Flicker L, McCaul KA, Ebeling PR, Beilby JP, Norman PE. Reduced serum total osteocalcin is associated with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 265-72.
- 565) Yeomans MR. Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity?. *Physiol Behav.* 2010; 100: 82-9.
- 566) Yoshihara A, Hayashi Y, Miyazaki H. Relationships among bone turnover, renal function and periodontal disease in elderly Japanese. *J Periodontal Res.* 2011; 46: 491-6.
- 567) Yoshizawa T, Hinoi E, Jung DY, Kajimura D, Ferron M, Seo J, Graff JM, Kim JK, Karsenty G. The transcription factor ATF4 regulates glucose metabolism in mice through its expression in osteoblasts. *J Clin Invest.* 2009; 119: 2807-17.
- 568) Yoshikawa Y, Kode A, Xu L, Mosialou I, Silva BC, Ferron M, Clemens TL, Economides AN, Kousteni S. Evidence points to an osteocalcin-independent influence of osteoblasts on energy metabolism. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 2012-25.
- 569) You L, Temiyasathit S, Lee P, Kim CH, Tummala P, Yao W, Kingery W, Malone AM, Kwon RY, Jacobs CR. Osteocytes as mechano sensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. *Bone.* 2008; 42: 172-9.





- 570) Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metabolism*. 2010; 59: 424-9.
- 571) Zaidi M, Buettner C, Sun L, Iqbal J. Minireview: the link between fat and bone: does mass beget mass? *Endocrinology*. 2012; 153: 2070-5.
- 572) Zan Y, Haag JD, Chen KS, Shepel LA, Wigington D, Wang YR, Hu R, Lopez-Guajardo CC, Brose HL, Porter KI, Leonard RA, Hitt AA, Schommer SL, Elegbede AF, Gould MN. Production of knockout rats using ENU mutagenesis and a yeast-based screening assay. *Nat Biotechnol*. 2003; 21: 645-51.
- 573) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372: 425-32.
- 574) Zhang F, Cehn Y, Heiman M, Dimarchi R. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm*. 2005; 71: 345-72.
- 575) Zhao LJ, Liu YJ, Yuan Liu P, Hamilton J, Recker RR, Den HW. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1640-6.
- 576) Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, Gao, Hou X, Lu H, Bao Y, Jia W. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161: 723-9.
- 577) Zimmet P, George K, Alberti MM, Serrano Ríos M. A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 1371-6.



## ANEXO I - ABREVIATURAS

### A

- ADA: asociación americana de diabetes
- AgRP: péptido relacionado con agouti
- AHA: american heart association
- AIB: análisis de impedancia bioeléctrica
- ANPD: agencia nacional de protección de datos
- AP-1: proteína activadora 1
- Apo B: apolipoproteína B
- Apo E: apolipoproteína E
- AR: artritis reumatoide
- AT II: angiotensina II
- ATF4: factor activador de transcripción 4

### B

- BAP: bone-specific phosphatase
- BGP: bone gla protein
- BIA: bioimpedance Analysis)
- BUA: ultrasonido de banda ancha
- B1-ADR: receptor beta 1 adrenérgico
- B2-ADR: receptor beta 2 adrenérgico

### C

- C3: complemento C3

- CA: coeficiente de ajuste
- CART: transcrito regulado por cocaína y anfetamina
- CB: circunferencia del brazo
- CCL5: quimiocina ligando 5
- cDNA: ácido desoxirribonucleico complementario
- C/EPB alfa: ccaat/enhancer binding proteins
- CH: carbohidratos
- CHD: enfermedad arterial coronaria. Del inglés, coronary heart disease
- cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad
- CLCN7: chloride channel 7
- cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad
- Clock: circadian locomotor output cycles kaput
- cm: centímetro
- CMB: circunferencia muscular del brazo
- cNOS: isoforma constitutiva de sintasa óxido nítrico
- cont: continua
- Cr: creatinina



- CREB2: cAMP response element-binding 2
  - CRH: hormona estimulante de corticotrofina
  - CVD: cardiovascular disease
- D**
- D: dalton
  - dc: dicotómica
  - DE: desviación estándar
  - DECODE: diabetes epidemiology collaborative analysis of diagnostic criteria in europe
  - dl: decilitros
  - DMO: densidad mineral ósea
  - DM: diabetes mellitus
  - DORICA: dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular en españa
  - DXA: rayos duales X
- E**
- Ebf1: early B cell factor 1
  - ECA: enzima convertidora de angiotensina
  - EE:UU: estados unidos de américa
  - EFSA: autoridad europea de seguridad alimentaria y nutrición
  - EGIR: grupo para el estudio de resistencia insulínica. Del inglés, european group for the study of insulin resistance
  - ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
  - ER-alfa: receptores de estrógenos alfa
  - ER beta: receptores de estrógenos beta
  - etc: etcétera
- F**
- FA: fosfatasa alcalina
  - FABP-A: proteína de unión a ácidos grasos de adipocitos
  - FAS: ácido graso sintetasa
  - FFA: fatty free acid
  - FoxO1: forkhead box protein O1
- G**
- g: gramo
  - GGT: gamma glutamil transpeptidasa
  - GH: hormona de crecimiento
  - Gla: osteocalcina carboxilada
  - GLOW: global longitudinal study of osteoporosis in women
  - Glu: osteocalcina no carboxilada
  - GLUT 4: transportador de glucosa tipo 4
  - GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos



## ANEXO II - ABREVIATURAS

- GnRH: hormona liberadora de gonadotropina
- GOT: transaminasa glutámico-oxalacética
- GPT: transaminasa glutámico pirúvica
- GTG: gold thioglucose

### H

- HAP: hidroxapatita
- HbA1c: hemoglobina glicosilada
- HC: hidratos de carbono
- HMG-CoA-reductasa: hidroximetil-glutaril CoA-reductasa
- HOMA: modelo homeostático de evaluación
- HOMA-IR: modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina
- hs-CRP: proteína c reactiva de alta sensibilidad
- HTA: hipertensión arterial

### I

- IC: intervalo de confianza
- ICAM: moléculas de adhesión intercelular
- ICC: índice cintura cadera
- IDF: federación internacional de diabetes. Del inglés, internacional diabetes federation

- IDR: ingestas dietéticas de referencia
- IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1
- IKK $\beta$ : i-kappa beta kinasa
- IL-1: interleucina 1
- IL-1Ra: antagonista del receptor de interleucina 1
- IL-6: interleucina 6
- IL-8: interleucina 8
- IL-10: interleucina 10
- IL-15: interleucina 15
- IMC: índice de masa corporal
- iNOS: isoforma constitutiva de sintasa óxido nítrico
- IOTF: international obesity task force

### K

- Kcal: kilocalorías
- kDa: kilodalton
- kHz: kilohertzio
- Kg: kilogramo

### L

- L: litro
- LEPR: receptor específico de leptina
- LES: lupus eritematoso sistémico
- Lp(a): lipoproteína a
- LPL: lipoprotein lipasa
- LRP5: lipoproteína de baja densidad relacionado con proteína 5

**M**

- MAP: proteínas kinasas activadas por mitógenos
- MC4R: receptor 4 de melanocortina
- MCAD: acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
- MCH: hormona concentradora de melanina
- MCP-1: proteína quimioattractante de monocitos 1
- M-CSF: factor de proliferación osteoclástico
- mg: milígramo
- mmHg: milímetro de mercurio
- mmol: milimol
- MEOS: sistema microsomal etanol oxidantes
- MONICA: monitory cardiovascular diseases
- mRNA: ácido ribonucleico mensajero
- MTHFR: metilendetrahidrofolato reductasa

**N**

- NCEP-ATP III: the third report of the national cholesterol education program
- NDA: productos dietéticos, nutrición y alergias

- NFkB: factor nuclear kinasa beta
  - NHANES II: second national health and nutrition examination survey
  - NHANES III: third national health and nutrition examination survey
  - NHLBI-AHA: national heart, lung, blood Institute/american heart association
  - NIH: national institutes of health
  - NLM: national library of medicine
  - nmmol: nanomol
  - NMU: neuromedina U
  - n°: número
  - NO: óxido nítrico
  - NOD: non-obese diabetic
  - NOS: sintasa óxido nítrico endotelial
  - NS: no significativo
  - NPY: neuropéptido Y
- O**
- Ob u OB: gen obeso
  - Ob-R: receptor de unión de leptina
  - OC: osteocalcina
  - OMS: organización mundial de la salud
  - OPG: osteoprotegerina



- OR: odds ratio
- ord: ordinal
- OST-PTP: receptor de proteína tirosina fosfatasa

**P**

- p: nivel de significación
- P75: percentil 75
- PAI: inhibidor del activador del plasminógeno
- PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1
- PCR: proteína c reactiva
- PDK1 Kinasa: piruvato deshidrogenasa kinasa isoenzima 1
- pg: picogramos
- PGC-1 alfa: co-activador 1 alfa del receptor gamma activado del proliferador de peroxisomas
- PGE2: prostaglandina E2
- PKA: protein Kinase A
- PKC: protein Kinasa
- POMC: producto de proopiomelanocortina
- PP: polipéptido pancreático
- PPAR alfa: receptor activador de la proliferación de perosixoma alfa
- PPAR $\gamma$ : receptor activador de la proliferación de perosixoma gamma

- PREDIMED: prevención con dieta mediterránea
- PROCAM: prospective cardiovascular munster
- PT: pliegue tricípital
- PTH: parathormona
- PUFA: ácidos grasos poliinsaturados
- PYY: péptido YY

**Q**

- QUI: índice cuantitativo de ultrasonido
- QUS: ultrasonidos cuantitativos

**R**

- R: resistencia
- RDA: suministro dietario recomendado
- RAM: rangos aceptables de macronutrientes
- RANKL: ligando del receptor activador para el factor nuclear Kappa Beta
- RBP4: proteína transportadora de retinol tipo 4
- REE: requerimientos energéticos estimados
- REGICOR: registre gironí del cor
- RIns: receptor de insulina
- RMN: resonancia magnética nuclear
- ROS: especie reactiva de oxígeno



- RR: riesgo relativo
- S**
- SEEDO: sociedad española para el estudio de la obesidad
  - SENECA: survey in europe on nutrition and the elderly
  - SIGIB: sistema de Información del grupo de investigación biomédica
  - SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana
  - SM: síndrome metabólico
  - SNC: sistema nervioso central
  - SNS: sistema nervioso simpático
  - SOF: study of osteoporotic fractures
  - SPM: síndrome premórbido metabólico premórbido
  - SREBP-1C: proteína de unión de respuesta al regulador de los esteroides 1c
- T**
- TA: tensión arterial
  - TAC: tomografía axial computerizada
  - TAD: tensión arterial diastólica
  - TAS: tensión arterial sistólica
  - TG: triglicéridos
  - TGL: triglicérido lipasa
  - TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa
- TNF-beta: factor de necrosis tumoral beta
  - TZD: tiazolidinedionas
- U**
- UCP1: proteína desacoplante 1
  - UCP2: proteína desacoplante 2
  - µg: microgramos
  - UI: unidades internacionales
  - UKPDS: united kindom prospective diabetes study
- V**
- VCAM-1: molécula de adhesión vascular 1
  - VIH: virus de inmunodeficiencia adquirida humana
  - VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad
  - VMH: núcleo ventromedial
- W**
- WHO: world health organization
- X**
- X: reactancia
- Y**
- Z**
- Z: impedancia



**Otros:**

- 11b-HSD1: 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1
- 11b-HSD2: 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2
- °C: grados
- 5HT2BR: receptor 5-hidroxitriptamina-2B
- %: porcentaje



## ANEXO II - FIGURAS

Figura 1. Esquema de sistemas de regulación hormonal. Nussey 2001.....	26
Figura 2. Esquema de regulación central del remodelado óseo. Rosen 2008. ....	32
Figura 3. Esquema de regulación ósea a través del tejido adiposo. Lee 2008. ....	36
Figura 4. Modelo de control neuronal de la resorción ósea. Elefteriou 2005.....	57
Figura 5. Regulación de la masa ósea leptina-dependiente. Karsenty 2006.....	61
Figura 6. Modificaciones causadas de la inactivación de Per y Cry 1 y 2 en la regulación ósea leptina-dependiente. Karsenty 2006.....	62
Figura 7. Modificaciones causadas por la inactivación de B2-ADR en la regulación de la masa ósea leptina-dependiente. Karsenty 2006. ....	63
Figura 8. Modificaciones causadas por la inactivación de CART en la regulación ósea leptina-dependiente. Karsenty 2006. ....	64
Figura 9. Fisiología integradora: vía metabólica novel de la osteocalcina. Kim YS 2010.....	73
Figura 10. Regulación energética por el hueso. Lee 2010.....	77
Figura 11. La osteocalcina no carboxilada mejora el manejo de la glucosa. Lee 2008. ....	77
Figura 12. Regulación endocrina del metabolismo energético por el hueso. Wolf 2008. ....	78
Figura 13. Síntesis y carboxilación de osteocalcina. Regulación de la expresión de Esp y de la carboxilación de OC en el ratón. Motyl 2010. ....	83
Figura 14. Representación de la integración de la glucosa por leptina, ATF4 y FoxO1, a través del aumento del gen Esp. Lee NK 2010.....	84
Figura 15. Regulación de la activación de osteocalcina por Esp y la señalización del receptor de insulina en los osteoblastos. Ducky 2011. ...	91
Figura 16- Modelo de activación de osteocalcina por el receptor de insulina, de una manera resorción ósea dependiente. Ferron 2010.....	95
Figura 17 - Representación de la regulación cruzada entre hueso y metabolismo energético. Ducky 2011. ....	97
Figura 18 - Regulación del metabolismo de la glucosa y el esqueleto. Wah 2011. ....	100
Figura 19 - Efecto de la insulina y del SNS en la osteocalcina y su carboxilación vía OST-PTP. Confavreux 2010. ....	101
Figura 20 - Factores que contribuyen al riesgo cardiovascular en la obesidad visceral. Sharma 2002.....	128
Figura 21 - Obesidad, alteración en la secreción de adipoquinas e insulino resistencia. Galic 2010. ....	129
Figura 22 - Relación entre obesidad y desarrollo de aterosclerosis. Thalmann 2007. ....	139
Figura 23 - Factores comunes en la diferenciación de osteoblastos y adipocitos. Zhao 2007. ....	152
Figura 24 - Resumen de los principales mecanismos por los que la hiperinsulinemia asociada con la obesidad origina un aumento de la masa ósea. Reid 2008.....	167
Figura 25 - El tejido adiposo desarrolla un papel importante en el desarrollo de DM tipo 2 y aterosclerosis. Ceska 2007. ....	172
Figura 26 - Ácidos grasos e insulino resistencia. Kirk 2009. ....	194



Figura 27 - Fisiopatología del síndrome metabólico. Eckel 2005. ....	199
Figura 28 - Compartimento corporal. Clinician Desk Reference for BIA Testing. 2003. ....	270
Figura 29 - Coordinadas polares que muestran la relación entre resistencia, reactancia, impedancia y ángulo de fase. Clinician Desk Reference for BIA Testing. 2003 .....	272
Figura 30 - Edad: Histograma de frecuencias. ....	291
Figura 31 - Peso: Histograma de frecuencias. ....	294
Figura 32 - Talla: Histograma de frecuencias.....	295
Figura 33 - IMC: Histograma de frecuencias.....	296
Figura 34 - Clasificación SEEDO según IMC. ....	299
Figura 35 - Clasificación OMS según IMC.....	301
Figura 36 - Pliegue tricípital: Histograma de frecuencias. ....	303
Figura 37 - Circunferencia del brazo: Histograma de frecuencias.....	304
Figura 38 - Circunferencia muscular del brazo: Histograma de frecuencias. ....	305
Figura 39 - Perímetro de cintura: Histograma de frecuencias. ....	310
Figura 40 - Perímetro de cadera: Histograma de frecuencias.....	311
Figura 41 - Índice cintura-cadera: Histograma de frecuencias. ....	312
Figura 42 - Resistencia: Histograma de frecuencias. ....	315
Figura 43 - Reactancia: Histograma de frecuencias.....	315
Figura 44 - Ángulo de fase: Histograma de frecuencias.....	315
Figura 45 - Agua corporal total: Histograma de frecuencias.....	315
Figura 46 - Agua extracelular: Histograma de frecuencias.....	316
Figura 47 - Agua intracelular: Histograma de frecuencias.....	316
Figura 48 - Masa libre de grasa: Histograma de frecuencias. ....	316
Figura 49 - Masa grasa: Histograma de frecuencias.....	316
Figura 50 - Masa muscular: Histograma de frecuencias. ....	317
Figura 51 - Gasto metabólico basal: Histograma de frecuencias. ....	317
Figura 52 - Calorimetría indirecta: Histograma de frecuencias.....	317
Figura 53 - Macronutrientes. Energía: Histograma de frecuencias. ....	321
Figura 54 - Macronutrientes. Proteínas: Histograma de frecuencias.....	322
Figura 55 - Proporción energética de proteínas: Histograma de frecuencias.....	322
Figura 56 - Macronutrientes. Hidratos de carbono: Histograma de frecuencias..	323
Figura 57 - Proporción energética de hidratos de carbono: Histograma de frecuencias. ....	323
Figura 58 - Macronutrientes. Lípidos: Histograma de frecuencias. ....	325
Figura 59 - Proporción energética de lípidos: Histograma de frecuencias. ....	325
Figura 60 - Macronutrientes. Fibras: Histograma de frecuencias. ....	326
Figura 61 - Micronutrientes. Ingesta de calcio: Histograma de frecuencias. ....	329
Figura 62 - Micronutrientes. Ingesta de vitamina D: Histograma de frecuencias.	330
Figura 63 - Bioquímica general. Linfocitos basales: Histograma de frecuencias.	335
Figura 64 - Bioquímica general. Urea basal: Histograma de frecuencias.....	335
Figura 65 - Bioquímica general. Creatinina basal: Histograma de frecuencias. ..	335
Figura 66 - Bioquímica general. Ácido úrico basal: Histograma de frecuencias..	335
Figura 67 - Bioquímica general. Proteínas basales: Histograma de frecuencias.	336
Figura 68 - Bioquímica general. GOT basal: Histograma de frecuencias.....	336
Figura 69 - Bioquímica general. GPT basal: Histograma de frecuencias. ....	336
Figura 70 - Bioquímica general. GGT basal: Histograma de frecuencias.....	336
Figura 71 - Bioquímica general. Fosfatasa alcalina: Histograma de frecuencias.	337
Figura 72 - Bioquímica general. Bilirrubina total: Histograma de frecuencias. ....	337
Figura 73 - Bioquímica general. PCR basal: Histograma de frecuencias.....	337



Figura 74 - Bioquímica general. Colesterol basal: Histograma de frecuencias. ...	337
Figura 75 - Bioquímica general. LDL basal: Histograma de frecuencias. ....	338
Figura 76 - Bioquímica general. Cortisol basal: Histograma de frecuencias. ....	338
Figura 77 - Hormonas. Osteocalcina: Histograma de frecuencias. ....	339
Figura 78 - Hormonas. Leptina: Histograma de frecuencias. ....	340
Figura 79 - Hormonas. Insulina basal: Histograma de frecuencias. ....	341
Figura 80 - Hormonas. Adiponectina: Histograma de frecuencias. ....	342
Figura 81 - Hormonas. HOMA: Histograma de frecuencias. ....	343
Figura 82 - Hormonas. TNF-alfa: Histograma de frecuencias. ....	344
Figura 83 - Parámetros síndrome metabólico. Triglicéridos basales: Histograma de frecuencias. ....	348
Figura 84 - Parámetros síndrome metabólico. cHDL basal: Histograma de frecuencias. ....	349
Figura 85 - Parámetros síndrome metabólico. Glucosa basal: Histograma de frecuencias. ....	350
Figura 86 - Parámetros síndrome metabólico. Tensión sistólica basal: Histograma de frecuencias. ....	351
Figura 87 - Parámetros síndrome metabólico. Tensión diastólica basal: Histograma de frecuencias. ....	352
Figura 88 - Niveles de osteocalcina en varones. Histograma de frecuencias. ....	374
Figura 89 - Niveles de osteocalcina en mujeres. Histograma de frecuencias. ....	374



## ANEXO III – TABLAS

Tabla 1. Características del ratón (ob/ob) y (db/db). .....	34
Tabla 2. Resumen de estudios experimentales en animales. ....	66
Tabla 3. Características del ratón (Esp-/-) y (OC-/-). Adaptada de Wah 2011. 79	
Tabla 4. Características del ratón (Rlns-/-). Adaptada de Ferron 2010. ....	91
Tabla 5. Estudios clínicos relevantes. ....	117
Tabla 6. Criterios para definir la obesidad en grados, según el IMC (OMS/WHO). ....	121
Tabla 7. Criterios para definir la obesidad en grados, según el IMC (SEEDO 2000). ....	122
Tabla 8. Valores de riesgo según la distribución de la grasa corporal (datos antropométricos).....	124
Tabla 9. Porcentaje de grasa corporal. ....	124
Tabla 10 - Factores a favor y en contra del tejido adiposo como protector del esqueleto. Adaptado de Rosen 2005. ....	169
Tabla 11 - Definición de Síndrome Metabólico de las diferentes sociedades científicas. ....	179
Tabla 12 - Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos. Adaptada de Zimmet 2005.....	182
Tabla 13 - Factores de riesgo común para enfermedad cardiovascular y densidad mineral ósea baja. Adaptado de McFarlane 2004.....	221
Tabla 14 - Estudios clínicos de síndrome metabólico y densidad mineral ósea. ....	239
Tabla 15 - Estudios clínicos de síndrome metabólico y osteocalcina.....	254
Tabla 16 - Resumen de variables analizadas en este estudio. ....	264
Tabla 17 - Clasificación en función del índice de masa corporal (según la propuesta de la SEEDO 2007). ....	266
Tabla 18 - Clasificación en función del índice de masa corporal (según la propuesta de la OMS 1995). ....	267
Tabla 19 - Resumen de las variables antropométricas analizadas. ....	269
Tabla 20 - Ángulo de fase según grupos de edad y sexo (Propuesto por Barbosa 2005). ....	273
Tabla 21 - Resumen de las variables analizadas por AIB. ....	274
Tabla 22 - Resumen de los valores de referencia de las diferentes variables analizadas en laboratorio. ....	275
Tabla 23 - Resumen de la encuesta nutricional. ....	279
Tabla 24 - Fórmula de Harris-Benedict para el cálculo de los requerimientos energéticos estimados (REE) en función del IMC, el sexo, la edad, el peso y la talla. ....	281
Tabla 25 - Resumen de los macro y micronutrientes analizados por medio de la encuesta nutricional.....	282
Tabla 26 - Criterios de factores de riesgo cardiovascular propuestos por la IDF, con sus respectivos límites.....	283
Tabla 27 - Peso, talla e IMC: Diferencias por sexo.. ....	296
Tabla 28 - Peso, talla e IMC: Diferencias por edad. ....	297
Tabla 29 - Clasificación en función del índice de masa corporal (según la propuesta de la SEEDO 2007). ....	298

Tabla 30 - Clasificación SEEDO: Diferencias por sexo. ....	300
Tabla 31 - Clasificación SEEDO: Diferencias por edad.....	300
Tabla 32 - Clasificación en función del índice de masa corporal (según la propuesta de la OMS 1995). ....	301
Tabla 33 - Clasificación OMS: Diferencias por sexo. ....	302
Tabla 34 - Clasificación OMS: Diferencias por edad. ....	302
Tabla 35 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo. Diferencias por sexo.....	306
Tabla 36 - Pliegue tricipital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo. Diferencias por edad.....	306
Tabla 37 - Pliegue Tricipital. Distribución por percentiles.....	306
Tabla 38 - Circunferencia del brazo: Distribución por percentiles. ....	306
Tabla 39 - Circunferencia muscular del brazo: Distribución por percentiles. ..	306
Tabla 40 - Pliegue tricipital según Alastrué y Frisancho. Diferencias por sexo .....	307
Tabla 41 - Circunferencia del brazo según Alastrué y Frisancho. Diferencias por sexo.....	307
Tabla 42 - Circunferencia muscular del brazo según Alastrué y Frisancho. Diferencias por sexo.....	308
Tabla 43 - Pliegue tricipital según Alastrué y Frisancho. Diferencias por edad .....	308
Tabla 44 - Circunferencia muscular según Alastrué y Frisancho. Diferencias por edad. ....	309
Tabla 45 - Circunferencia muscular del brazo según Alastrué y Frisancho. Diferencias por edad. ....	309
Tabla 46 - Perímetro de cintura, cadera e índice Cintura-Cadera. Diferencias por sexo.....	313
Tabla 47 - Perímetro de cintura, cadera e Índice Cintura-Cadera. Diferencias por edad. ....	313
Tabla 48 - Impedanciometría: Resultados globales.. ....	314
Tabla 49 - Impedanciometría: Diferencias por sexo. ....	318
Tabla 50 - Impedanciometría: Diferencias por edad.....	319
Tabla 51 - Encuesta nutricional: macronutrientes e ingesta diaria recomendada (IDR).....	320
Tabla 52 - Ingesta de macronutrientes. Diferencias por sexo. ....	326
Tabla 53 - Ingesta de macronutrientes. Diferencias por edad .....	327
Tabla 54 - Encuesta nutricional: distribución de la energía de los macronutrientes e incumplimiento de RAM. ....	327
Tabla 55 - Encuesta nutricional: macronutrientes y RAM. Distribución de energía. Diferencias por sexo y edad e incumplimiento del RAM... ..	327
Tabla 56 - Encuesta nutricional: macronutrientes y RAM. Distribución de energía según edad e incumplimiento del RAM. HC: hidratos de carbono. ....	328
Tabla 57 - Encuesta nutricional: Calcio e IDR.....	330
Tabla 58 - Encuesta nutricional: Vitamina D y IDR.....	331
Tabla 59 - Bioquímica general: Resultados globales .....	332
Tabla 60 - Bioquímica general: Diferencias por sexo.....	333
Tabla 61 - Bioquímica general: Diferencias por edad.....	334
Tabla 62 - Hormonas: Resultados globales.....	339



Tabla 63 - Hormonas: Diferencias por sexo.....	344
Tabla 64 - Hormonas: Diferencias por edad.....	345
Tabla 65 - Componentes del síndrome metabólico.....	347
Tabla 66 - Componentes del síndrome metabólico. Diferencias por sexo y edad.....	353
Tabla 67 - Criterios IDF para diagnóstico de SM.....	354
Tabla 68 - Criterios de SM que cumplen valores del IDF.....	355
Tabla 69 - Criterios de SM según IDF. Diferencias por sexo y edad.....	356
Tabla 70 - Distribución del número de factores de riesgo. Diferencias por síndrome metabólico.....	357
Tabla 71 - Criterios patológicos IDF. Diferencias por sexo y edad.....	358
Tabla 72 - Criterios patológicos IDF. Diferencias por síndrome metabólico.....	359
Tabla 73 - Factores de riesgo. Diferencias por síndrome metabólico.....	359
Tabla 74 - Peso, talla e IMC: Diferencias por síndrome metabólico.....	361
Tabla 75 - Clasificación SEEDO: Diferencias por síndrome metabólico.....	362
Tabla 76 - Clasificación OMS: Diferencias por síndrome metabólico.....	363
Tabla 77 - Pliegue tricípital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo. Diferencias por síndrome metabólico.....	364
Tabla 78 - Pliegue tricípital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular según Alastrué. Diferencias por síndrome metabólico.....	365
Tabla 79 - Pliegue tricípital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular según Frisancho. Diferencias por síndrome metabólico.....	365
Tabla 80 - Perímetro de cintura, cadera e índice Cintura-Cadera: Diferencias por síndrome metabólico.....	366
Tabla 81 - Impedanciometría: Diferencias por síndrome metabólico.....	367
Tabla 82 - Ingesta de macronutrientes. Diferencias por síndrome metabólico.....	368
Tabla 83 - Encuesta nutricional: macronutrientes y RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes).....	368
Tabla 84 - Encuesta nutricional. Ingesta de calcio e incumplimiento del RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes) según SM.....	369
Tabla 85 - Encuesta nutricional. Ingesta vitamina D e incumplimiento del RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes) según SM.....	369
Tabla 86 - Bioquímica general: Diferencias por síndrome metabólico.....	370
Tabla 87 - Hormonas: Diferencias por síndrome metabólico.....	371
Tabla 88 - Peso, talla e IMC: Diferencias por osteocalcina.....	376
Tabla 89 - Clasificación SEEDO: Diferencias por osteocalcina.....	377
Tabla 90 - Clasificación OMS: Diferencias por osteocalcina.....	378
Tabla 91 - Pliegue tricípital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular del brazo: Diferencias por osteocalcina.....	379
Tabla 92 - Pliegue tricípital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular según Alastrué. Diferencias por osteocalcina.....	380
Tabla 93 - Pliegue tricípital, circunferencia del brazo y circunferencia muscular según Frisancho. Diferencias por osteocalcina.....	380
Tabla 94 - Perímetro de cintura, cadera e índice Cintura-Cadera: Diferencias por osteocalcina.....	381
Tabla 95 - Impedanciometría: Diferencias por osteocalcina.....	382
Tabla 96 - Ingesta de macronutrientes. Diferencias por osteocalcina.....	383
Tabla 97 - Encuesta nutricional: macronutrientes y RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes). Diferencias por osteocalcina.....	383



Tabla 98 - Encuesta nutricional. Ingesta de calcio e incumplimiento del RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes). Diferencias por osteocalcina..	384
Tabla 99 - Encuesta nutricional. Ingesta vitamina D e incumplimiento del RAM (Rango Aceptable de distribución de macronutrientes). Diferencias por osteocalcina..	384
Tabla 100 - Bioquímica general: Diferencias por osteocalcina.....	385
Tabla 101 - Hormonas: Diferencias por osteocalcina.....	386
Tabla 102 - Componentes del Síndrome Metabólico. Diferencias por osteocalcina..	387
Tabla 103 - Criterios patológicos IDF. Diferencias por osteocalcina. ....	387
Tabla 104 - Número de factores de riesgo de SM. Diferencias por osteocalcina. ....	388
Tabla 105 - Análisis de regresión logística.....	389