

Asociación de parámetros bioquímicos del metabolismo óseo con progresión y/o desarrollo de nuevas calcificaciones aórticas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100003>

Gómez Alonso C¹, Rodríguez García M², Avello Llano N³, García Gil-Albert C³, Palomo Antequera C⁴, Fernández Villabrille S¹, Rodríguez Carrio J⁵, Díaz Sottolano AA⁶, Fernández Martín JL¹, Cannata Andía JB¹, Naves Díaz M¹

¹ Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Red de Investigación Renal del Instituto de Salud Carlos III (REDinREN del ISCIII). Oviedo (España)

² Área Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, ISPA. REDinREN del ISCIII. Oviedo (España)

³ Laboratorio de Medicina. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (España)

⁴ Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo, ISPA. Oviedo (España)

⁵ Investigación Básica y Tradicional en Enfermedades inflamatorias Crónicas. Universidad de Oviedo, ISPA. Oviedo (España)

⁶ Hospital de Cabueñes, ISPA. Gijón (España)

Fecha de recepción: 13/12/2020 - Fecha de aceptación: 07/02/2021

Resumen

Objetivo: Los parámetros bioquímicos siguen siendo la opción más utilizada para el seguimiento de pacientes con alteraciones metabólicas óseas. El objetivo del estudio fue valorar la asociación de algunos marcadores bioquímicos del metabolismo óseo con aparición y progresión de calcificaciones aórticas.

Material y métodos: Se seleccionaron aleatoriamente 624 hombres y mujeres mayores de 50 años que cumplimentaron un cuestionario y a los que se realizaron dos radiografías laterales dorso-lumbares y densitometría ósea. Cuatro años más tarde, en 402 sujetos se repitieron los mismos estudios junto con un estudio bioquímico.

Resultados: La edad y la proporción hombres fue superior en los que tuvieron "progresión global" de calcificación aórtica (progresión de las ya existentes más las nuevas). Los niveles séricos de calcio y calcitriol fueron significativamente superiores y los de osteocalcina significativamente inferiores en los que se observó "progresión global" de calcificación aórtica. El análisis multivariante mostró que únicamente la osteocalcina se asoció de forma independiente con "progresión global" de calcificación aórtica, con una disminución del 18% por cada incremento de 1 ng/mL en los niveles de osteocalcina (*odds ratio* (OR)=0,82; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0,71-0,92). La categorización de la osteocalcina en terciles mostró que los sujetos del primer tercil (<4,84 ng/mL) se asociaron con mayor proporción de nuevas calcificaciones aórticas: (OR=2,45; IC 95%: 1,03-3,56) respecto al tercer tercil (>6,40 ng/mL).

Conclusión: Los niveles séricos de osteocalcina podrían ser un marcador bioquímico para evaluar la aparición y/o a evolución de la calcificación aórtica. No obstante, se necesita determinar con mayor precisión como podría ejercer este efecto protector en el proceso de calcificación vascular.

Palabras clave: osteocalcina, calcificación vascular, marcadores bioquímicos, densidad mineral ósea.

INTRODUCCIÓN

Aterosclerosis, arteriosclerosis, calcificación vascular y osteoporosis son trastornos frecuentes relacionados con la edad asociados con una elevada morbilidad y mortalidad^{1,2}. Debido al aumento de la esperanza de vida en la población española, es esperable que en las próximas décadas estas alteraciones sean cada vez más frecuentes.

Si bien recientemente se ha trabajado en el desarrollo de técnicas no invasivas para la detección precoz de calcificaciones vasculares, como la velocidad de la onda de

pulso y la ecografía carotídea sin contraste, los parámetros bioquímicos séricos siguen siendo la opción más utilizada para el seguimiento de pacientes con alteraciones metabólicas óseas³⁻⁵.

Disponer de herramientas no invasivas de fácil acceso como los marcadores bioquímicos, permiten adoptar medidas terapéuticas con objeto de mitigar el efecto deletéreo de la pérdida de masa ósea. Teniendo en cuenta que osteoporosis y calcificación vascular comparten mecanismos etiopatogénicos^{6,7}, algunos parámetros bioquí-



Correspondencia: Manuel Naves Díaz (mnaves.huca@gmail.com)

micos utilizados para el estudio del metabolismo óseo podrían servir como posibles marcadores de calcificación vascular. Por tanto, el objetivo de este estudio fue valorar la asociación de algunos marcadores bioquímicos del metabolismo óseo con la aparición y progresión de calcificaciones aórticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó con datos pertenecientes a un proyecto europeo diseñado para conocer la prevalencia de fractura vertebral (*European Vertebral Osteoporosis Study* - EVOS)⁸, en el que participó el Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral del Hospital Universitario Central de Asturias.

Se seleccionaron aleatoriamente del registro municipal de Oviedo 308 hombres y 316 mujeres mayores de 50 años. El protocolo al que hace referencia este estudio consistió en la cumplimentación de un cuestionario sobre factores de riesgo relacionados con osteoporosis, dos radiografías laterales dorso-lumbares y una densitometría ósea (DXA) (el estudio radiográfico no se completó solo en 2 casos), y la recogida de mediciones antropométricas como altura y peso para determinar el índice de masa corporal (IMC). Todos los sujetos tenían suficiente capacidad ambulatoria para subir dos pisos sin ascensor y el 99% vivía en su propio domicilio.

A los 4 años se les invitó a repetir el estudio radiológico, la densitometría ósea, las mediciones antropométricas, un cuestionario sobre factores de riesgo de osteoporosis y un estudio bioquímico. En el segundo control participaron 402 sujetos (213 mujeres y 189 hombres), de los que 335 estuvieron de acuerdo en realizar el estudio bioquímico. Un total de 67 sujetos (16,7%) se excluyeron del análisis por haber recibido tratamiento para la osteoporosis o cuya función renal estuviera deteriorada con creatininas séricas superiores a 0,8 mg/dL en mujeres y 1,1 mg/dL en hombres, respectivamente. Se dispuso de todos los datos al inicio y a los 4 años en 262 sujetos.

Evaluación de la progresión de calcificación vascular

La calcificación aórtica abdominal fue evaluada por 2 investigadores independientes, y se definió y clasificó en grado 0 (ausente), grado 1 (leve-moderada) y grado 2 (severa). Calcificaciones aisladas puntiformes, una calcificación lineal visible en menos de 2 cuerpos vertebrales o una placa densa calcificada fueron definidas como calcificación leve-moderada⁹. La presencia de una calcificación lineal visible a lo largo de al menos dos cuerpos vertebrales y/o la presencia de dos o más placas densas calcificadas se definió como calcificación severa. El grado de concordancia intra e inter observador en el análisis de las radiografías fue del 92% y 90%, respectivamente, con un coeficiente Kappa de 0,78 y 0,73, datos que indican una buena reproducibilidad⁹.

La progresión de la calcificación aórtica se determinó comparando las radiografías realizadas en el inicio con las realizadas a 4 años. Se definió como "progresión global" de calcificación aórtica cuando coexistió aumento de magnitud de la calcificación aórtica basal a la par que aparición de nuevas calcificaciones comparando las radiografías del inicio con las realizadas 4 años más tarde.

Evaluación densitométrica

La densidad mineral ósea (DMO) se midió con un densitómetro Hologic® QDR-1000 DXA (Hologic Inc., Waltham,

Massachusetts, EE.UU.). En todos los casos, se analizaron la columna lumbar antero-posterior (L2-L4) y la extremidad proximal del fémur derecho. Para la evaluación de la DMO lumbar, se excluyeron 4 sujetos con artrosis degenerativa marcada. Los coeficientes de variación (CV) fueron de 1,2% y 1,9%, respectivamente⁹. El control de precisión y calidad fue realizado diariamente con un *phantom* de columna lumbar, con el que se obtuvo un CV de 0,0±0,1%. En el cuarto año se determinó la DMO en las mismas áreas utilizadas en el primer estudio, y el porcentaje de cambio entre ambas mediciones fue utilizado para evaluar los cambios en DMO.

Análisis bioquímico

En el estudio basal no se realizó estudio bioquímico. A los 4 años, se tomó una muestra de sangre y orina en ayunas a cada sujeto participante en el estudio. Una vez separado el suero, este último y la orina se mantuvieron congeladas a -80°C hasta su cuantificación. Se midió calcio, creatinina, fósforo, fosfatasa alcalina total y fosfatasa ácido tartrato resistente sérica utilizando un autoanalizador (Hitachi Mod. 717, Ratigen, Alemania). Los niveles séricos de calcidiol (25OHD) se determinaron mediante extracción previa con acetonitrilo (IDS, Ltd., Bolton, Reino Unido), cuyos coeficientes de variación (CV) intra e interensayo fueron, respectivamente, del 5,2% y del 8,2%.

Los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D se midieron por radio-inmunoensayo (IDS, Ltd.); los CV intra e interensayo fueron 6,5% y 9%, respectivamente. Los niveles de PTH intacta y osteocalcina total se midieron por radio-inmunoensayo (Instituto Nichols, San Juan de Capistrano, California, EE.UU.); los valores de CV intra e interensayo fueron 2,6% y 5,8% para PTH y 4,5% y 5,1% para osteocalcina, respectivamente.

Todos los estudios realizados siguieron los principios enunciados en la declaración de Helsinki y fueron formalmente aprobados por el Comité de Ensayos Clínicos del Principado de Asturias.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando la versión 17.0 de SPSS para Windows. Las variables cuantitativas se analizaron mediante t de Student y las cualitativas por chi-cuadrado.

Se realizó análisis a nivel multivariante utilizando regresión logística ajustando por edad, sexo e IMC, en aquellos marcadores séricos o urinarios en los que el análisis univariante se asoció significativamente con progresión y/o aparición de nueva calcificación aórtica abdominal.

Se realizaron correlaciones de Pearson entre aquellos parámetros bioquímicos que, a nivel multivariante, mostraran una asociación significativa con el porcentaje de cambio en DMO entre ambos estudios transversales.

RESULTADOS

La edad media de los que tuvieron "progresión global" de calcificación aórtica (progresión de las calcificaciones vasculares ya existentes más las nuevas calcificaciones vasculares) fue superior a la edad de aquellos en los que no se observó esta situación (Tablas 1 y 2), pero no hubo diferencias de edad en los que solo tuvieron como cambio la aparición de una nueva calcificación aórtica en el control a los 4 años (Tabla 3). El IMC fue similar en aquellos con calcificación aórtica, tanto en los que la calcificación progresó, como en aquellos con nuevas calcificaciones o considerando ambas variaciones en conjunto (Tablas 1-3).

Tabla 1. Variables clínicas, antropométricas y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral en presencia o ausencia de “progresión global” de calcificación vascular (CV)

Progresión más nuevas CV	Calcificación aórtica (n=118)	No calcificación aórtica (n=144)	Valor de p
Sexo masculino	77 (72,3%)	61 (42,4%)	<0,001
Fumador	23 (19,5%)	18 (12,5%)	0,121
Edad (años)	69,6 ± 7,7	66,4 ± 8,9	0,002
IMC (kg/cm ²)	28,0 ± 3,8	28,4 ± 4,2	0,367
PTH (pg/mL)	54,0 ± 27,1	51,8 ± 20,5	0,460
Fosfatasa alcalina (UI/L)	177 ± 89	175 ± 55	0,817
Calcio (mg/dL)	9,46 ± 0,30	9,35 ± 0,34	0,011
Fósforo (mg/dL)	3,45 ± 0,44	3,44 ± 0,48	0,964
Calcidiol (ng/mL)	15,5 ± 7,5	17,4 ± 9,8	0,092
Calcitriol (pg/mL)	43,9 ± 17,3	39,4 ± 14,4	0,025
Osteocalcina (ng/mL)	5,42 ± 1,76	6,22 ± 2,15	0,002
FATR (U/L)	2,02 ± 0,65	2,13 ± 0,64	0,212
Ca/creatinina orina	0,18 ± 0,11	0,17 ± 0,10	0,675

Las variables están expresadas en número (porcentaje) y en media ± desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PTH: parathormona; FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente.

Tabla 2. Variables clínicas, antropométricas y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral en presencia o ausencia de progresión de calcificaciones vasculares (CV)

Progresión CV	Calcificación aórtica (n=62)	No calcificación aórtica (n=144)	Valor de p
Sexo masculino	40 (64,5%)	61 (42,4%)	0,003
Fumador	13 (21,0%)	18 (12,5%)	0,119
Edad (años)	70,6 ± 8,2	66,4 ± 8,9	0,002
IMC (kg/cm ²)	27,8 ± 4,0	28,4 ± 4,2	0,319
PTH (pg/mL)	54,7 ± 29,2	51,8 ± 20,5	0,428
Fosfatasa alcalina (UI/L)	175 ± 51	175 ± 55	1,000
Calcio (mg/dL)	9,48 ± 0,26	9,35 ± 0,34	0,009
Fósforo (mg/dL)	3,42 ± 0,45	3,44 ± 0,48	0,774
Calcidiol (ng/mL)	14,8 ± 7,6	17,4 ± 9,8	0,082
Calcitriol (pg/mL)	42,8 ± 17,2	39,4 ± 14,4	0,154
Osteocalcina (ng/mL)	5,46 ± 1,87	6,22 ± 2,15	0,019
FATR (U/L)	2,09 ± 0,58	2,13 ± 0,64	0,692
Ca/creatinina orina	0,17 ± 0,10	0,17 ± 0,10	0,891

Las variables están expresadas en número (porcentaje) y en media ± desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PTH: parathormona; FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente.

El sexo masculino fue significativamente más frecuente en aquellos en los que se observó progresión de las calcificaciones aórticas ya existentes y/o nuevas calcificaciones aórticas. Por el contrario, no hubo diferencias en el hábito tabáquico (Tablas 1-3).

Respecto a los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, los niveles séricos de calcio y calcitriol fueron significativamente superiores y los de osteocalcina significativamente inferiores en aquellos sujetos en los que se observó “progresión global” de la calcificación aórtica (calcificaciones nuevas más progresión de la calcificación vascular) (Tabla 1).

El análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo e IMC mostró que el único marcador bioquímico que se asoció de forma independiente con “progresión global” de calcificación aórtica fue la osteocalcina, mostrando que incrementos de 1 ng/mL se asociaron con una disminución de un 18% en la progresión de calcificación aórtica (*odds ratio* (OR)=0,82; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0,71-0,95) (Tabla 4). La edad y el sexo masculino también se asociaron significativamente con progresión de calcificación vascular (OR=1,05; IC 95%: 1,01-1,08 y OR=2,06; IC 95%: 1,20-3,54, respectivamente) (Tabla 4).

Tabla 3. Variables clínicas, antropométricas y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral en presencia o ausencia de nuevas calcificaciones vasculares (CV)

Nuevas CV	Calcificación aórtica (n=56)	No calcificación aórtica (n=144)	Valor de p
Sexo masculino	37 (66,1%)	61 (42,4%)	0,004
Fumador	10 (17,9%)	18 (15,0%)	0,327
Edad (años)	68,5 ± 7,1	66,4 ± 8,9	0,082
IMC (kg/cm ²)	28,2 ± 3,6	28,4 ± 4,2	0,691
PTH (pg/mL)	53,3 ± 24,8	51,8 ± 20,5	0,676
Fosfatasa alcalina (UI/L)	180 ± 119	175 ± 55	0,717
Calcio (mg/dL)	9,43 ± 0,34	9,35 ± 0,34	0,166
Fósforo (mg/dL)	3,47 ± 0,44	3,44 ± 0,48	0,694
Calcidiol (ng/mL)	16,3 ± 7,3	17,4 ± 9,8	0,463
Calcitriol (pg/mL)	45,2 ± 17,4	39,4 ± 14,4	0,022
Osteocalcina (ng/mL)	5,36 ± 1,65	6,22 ± 2,15	0,009
FATR (U/L)	1,95 ± 0,73	2,13 ± 0,64	0,103
Ca/creatinina orina	0,18 ± 0,11	0,17 ± 0,10	0,579

Las variables están expresadas en número (porcentaje) y en media ± desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PTH: parathormona; FATR: fosfatasa ácida tartrato-resistente.

En el análisis univariante, los niveles séricos de osteocalcina fueron significativamente inferiores y los de calcio significativamente superiores en aquellos sujetos en los que la calcificación aórtica había progresado (Tabla 2). El análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo e IMC confirmó que la osteocalcina fue el único parámetro que mostró una asociación significativa: incrementos de 1 ng/mL se asociaron con un aumento del 16% de progresión de las calcificaciones aórticas (OR=0,84; IC 95%: 0,70-0,99) (Tabla 4). El sexo (OR=1,95; IC 95%: 1,01-3,76) y también la edad (OR=1,06; IC 95%: 1,02-1,10) se asociaron en este modelo multivariante (Tabla 4).

Cuando se analizaron solo aquellos sujetos que presentaron una nueva calcificación aórtica, se observó que los niveles séricos de osteocalcina fueron significativamente inferiores y los de calcitriol significativamente superiores (Tabla 3). El análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo e IMC confirmó que únicamente la osteocalcina mostró una asociación significativa: incrementos de 1 ng/mL se asociaron con un 20% de aparición de nuevas calcificaciones aórticas (OR=0,80; IC 95%: 0,67-0,97) (Tabla 4). El sexo masculino (OR=2,30; IC 95%: 1,15-4,59), pero no la edad, se asoció en este modelo multivariante (Tabla 4).

La categorización de los niveles séricos de osteocalcina en terciles arrojó que el tercil más bajo (osteocalcina <4,84 ng/mL) fue el que mostró una mayor proporción de nuevas calcificaciones aórticas (22; 42,3%). El segundo tercil (osteocalcina entre 4,84 y 6,40 ng/mL) mostró la misma tendencia, pero en una proporción inferior (18; 34,6%), mientras que el tercer tercil (osteocalcina >6,4 ng/mL) mostró la menor proporción (12; 23,1%). Un análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo e IMC mostró que los sujetos del primer tercil se asociaron a una mayor de proporción (2,45 veces) de nuevas calcificaciones aórticas: (OR=2,45; IC 95%: 1,03-3,56). No hubo diferencias con aquellos del segundo tercil (OR=1,48; IC 95%: 0,611-3,56).

Las correlaciones bivariadas entre el porcentaje de cambio en la DMO a nivel lumbar y cuello femoral y los niveles séricos de osteocalcina mostraron una correlación negativa y significativa. Valores más elevados de osteocalcina se asociaron con una menor pérdida de DMO, mientras que valores menores de osteocalcina se asociaron con mayores pérdidas de masa ósea (Figura 1A y 1B).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman que, de los marcadores bioquímicos analizados, la osteocalcina fue el único marcador que se asoció con la aparición y progresión de calcificaciones aórticas de forma independiente de la edad, sexo e IMC. Un aumento de 1 ng/mL de osteocalcina disminuyó la “progresión global” de calcificación aórtica en un 18%, una protección equivalente a tener entre 3-4 años menos de edad.

La osteocalcina, una proteína de la matriz dependiente de la vitamina K, es el componente no colágeno más abundante en la matriz mineralizada del hueso. No solo es producida por el hueso, sino también por las células del músculo liso vascular que muestran un fenotipo similar a osteoblastos¹⁰. Inhibe la precipitación del fosfato cálcico y muestra una fuerte afinidad por la hidroxiapatita¹¹. Inicialmente se había pensado que la osteocalcina inhibía el crecimiento de cristales de hidroxiapatita¹² y limitaba la formación de hueso¹³.

Estudios experimentales, han mostrado que la osteocalcina descarboxilada puede regular al alza la síntesis de óxido nítrico en células endoteliales humanas con un efecto protector contra la disfunción endotelial. Estos hallazgos apoyan la idea que la osteocalcina descarboxilada es la forma biológicamente activa de la proteína, con una función protectora sobre la vasculatura independiente de su papel metabólico, si bien se requieren más estudios para confirmar este hecho¹⁴.

Tabla 4. Análisis multivariante de las variables independientes asociadas significativamente en el análisis univariante con la progresión y/o presencia de nuevas calcificaciones aórticas. Se representa el *odd ratio* (OR) y el intervalo de confianza del 95 (IC 95%)

Variable dependiente	Variables independientes	OR	IC 95%	Valor de p
Progresión global de calcificación (progresión y nuevas)	Edad (cada año)	1,05	1,01 - 1,05	0,007
	Sexo (masculino)	2,06	1,20 - 3,54	0,009
	Calcio (cada mg/dL)	1,87	0,79 - 4,42	0,152
	Calcitriol (cada pg/mL)	1,02	0,99 - 1,03	0,068
	Osteocalcina (cada ng/mL)	0,82	0,71 - 0,95	0,007
Progresión de calcificación aórtica	Edad (cada año)	1,06	1,02 - 1,10	0,005
	Sexo (masculino)	1,95	1,01 - 3,76	0,046
	Calcio (cada mg/dL)	2,61	0,90 - 7,55	0,077
	Osteocalcina (cada ng/mL)	0,84	0,70 - 0,99	0,040
Nuevas calcificaciones aórticas	Edad (cada año)	1,02	0,98 - 1,07	0,250
	Sexo (masculino)	2,30	1,15 - 4,59	0,018
	Calcio (cada mg/dL)	1,51	0,56 - 4,03	0,415
	Calcitriol (cada pg/mL)	1,02	0,99 - 1,04	0,073
	Osteocalcina (cada ng/mL)	0,80	0,67 - 0,97	0,024

En negrita se muestran los valores significativos.

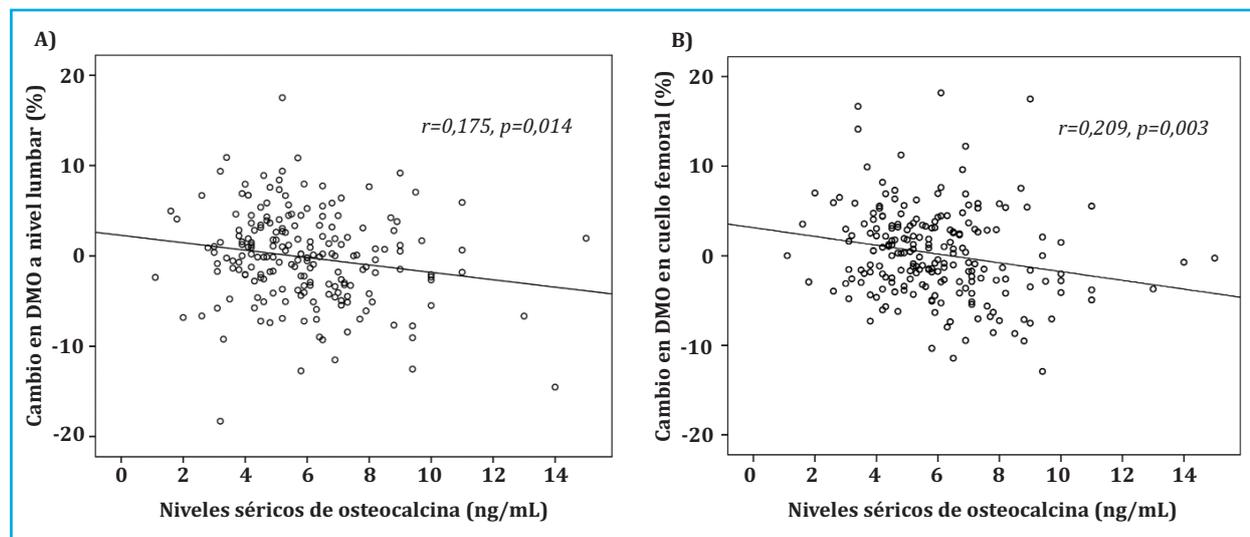
La osteocalcina se ha detectado en mayor grado en placas calcificadas y válvulas aórticas que en vasos sanos no calcificados^{15,16}. Se ha reportado que el nivel de ARNm de osteocalcina puede aumentar entre 8 y 14 veces en placas calcificadas de aortas comparadas con aortas sanas¹⁷. Es posible que el aumento de la osteocalcina total se produzca como resultado de que en las placas ateroscleróticas se desarrolla un fenotipo osteogénico¹⁸; sin embargo, esto requiere una mayor validación. Recientemente, se ha descrito que la osteocalcina juega un papel crucial en la calcificación arterial mediada por la señalización de Wnt/ β -catenina a través del aumento en la fosforilación oxidativa, pudiendo este hallazgo tener implicaciones clínicas¹⁹.

No obstante, los estudios en pacientes no arrojan resultados concluyentes. Un meta-análisis relativamente reciente incluyó 46 estudios que examinaron la asociación entre osteocalcina y aterosclerosis²⁰. De los estudios que analizaron la asociación entre la osteocalcina y el grosor de la íntima-media carotídea, cuatro informaron que niveles más elevados de osteocalcina se asociaron con mayor grosor de la íntima-media carotídea, cuatro informaron que niveles más elevados de osteocalcina se asociaron con un grosor de íntima-media carotídea más bajo, y tres no encontraron ninguna correlación. Sin embargo, los estudios que examinaron células mononucleares positivas para osteocalcina o tinción histológica para osteocalcina, mostraron que niveles más elevados de osteocalcina se asociaban con aumento en los marcadores de aterosclerosis y calcificación²⁰. De este modo se sugiere que la osteocalcina podría ser un marcador del proceso de calcificación.

Nuestros resultados muestran que, en el período de 4 años entre ambos cortes transversales, tanto la presencia de nuevas calcificaciones aórticas como la progresión de las mismas se asociaron con niveles inferiores de osteocalcina de forma independiente de la edad, sexo e IMC. Es de destacar que el tercil más bajo de osteocalcina (<4,84 ng/mL) fue el que se asoció con un importante incremento de nuevas calcificaciones aórticas: 2,45 (1,03-3,56) comparado con sujetos con niveles séricos de osteocalcina superiores a 6,4 ng/mL.

Kim y cols. encontraron en mujeres asiáticas, resultados similares a los de nuestros estudio, con una correlación inversa entre osteocalcina y calcificación vascular medida por el índice de Agatston, incluso después de ajustar por edad²¹. Resultados similares también han sido mostrados en otros estudios transversales^{22,23} y longitudinales, como el nuestro, en los que se ha observado que los niveles elevados de osteocalcina se asocian con una menor progresión de calcificación aórtica abdominal²⁴. Estos autores sugieren que la osteocalcina podría estar involucrada en el proceso de calcificación aórtica indirectamente por su acción sobre la insulina y la resistencia a la insulina. Recientemente, Fusaro y cols. han observado en una población en diálisis que aquellos pacientes diabéticos con mayor prevalencia de calcificación vascular tenían menores niveles séricos de osteocalcina total y descarboxilada²⁵. De hecho, en un análisis secundario de nuestro estudio, analizando los niveles de osteocalcina en aquellos sujetos con diagnóstico de diabetes, se observó que la presencia de diabetes (n=23) se asoció con niveles de osteocalcina significativamente menores que los que no presentaban diabetes (n=241) (4,89±1,80 ng/mL respecto a 5,96±2,14 ng/mL; p=0,020).

Figura 1. Correlaciones bivariadas entre los cambios de DMO en porcentaje A) a nivel lumbar y B) cuello femoral con los niveles séricos de osteocalcina



Podría también especularse que valores bajos de osteocalcina se asocian a calcificación vascular debido a un menor remodelado óseo que podría ser un factor de riesgo de calcificación vascular^{26,27}. Sin embargo esta posibilidad no se vería apoyada por los resultados de este estudio, dado que los sujetos que presentaban niveles más bajos de osteocalcina y mayor calcificación vascular eran los que tenían menor DMO, lo que sería más indicativo de alto que de bajo remodelado²⁸.

Por otro lado, la utilidad de la osteocalcina como marcador sérico sigue siendo controvertida. Para poder definir si la osteocalcina puede utilizarse como herramienta de diagnóstico o de detección en la aparición de calcificación vascular queda todavía mucho camino por recorrer. Es de destacar que ningún estudio ha diferenciado entre las formas de osteocalcina cuando se habla de calcificación vascular. En consecuencia, es necesario estudiar el efecto que la osteocalcina carboxilada y la descarboxilada pudieran tener en este entorno, a la par que investigar los mecanismos que están asociados con el aumento de osteocalcina en el tejido calcificado⁵.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, la determinación de osteocalcina solo se realizó en el segundo corte transversal, lo que limita las asociaciones encontradas. En segundo lugar, se determinó la osteocalcina intacta o total sin diferenciar entre carboxilada o descarboxilada. Por otro lado, la evaluación de la calcificación vascular fue realizada por radiología simple y no por técnicas más sensibles. También es posible que algunas de las personas que acudieron al segundo control a los 4 años, lo hubieran hecho al encontrarse en peor condición física respecto a los que no acudieron al mismo, si bien no se encontraron sesgos claros de selección²⁹.

A pesar de estas limitaciones, el estudio tiene también importantes fortalezas como fue la adecuada res-

puesta de los sujetos que participaron en el estudio, tanto a nivel basal (50%)³⁰ como a los 4 años del período de seguimiento (70%). El grado de reproducibilidad entre los observadores para la valoración de la calcificación vascular avala su uso como criterio diagnóstico. Por último, a diferencia de otros trabajos, este estudio fue prospectivo, y no transversal como la mayoría de los que han podido referenciarse. Esto refuerza la validez de los resultados encontrados y su mayor grado de asociación.

Por tanto, si bien se necesitan nuevos estudios que puedan confirmar estos resultados, de este estudio se puede deducir que los niveles séricos de osteocalcina podrían ser un prometedor marcador bioquímico asociado a la aparición y/o a evolución de la calcificación aórtica.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Estudio Europeo sobre Osteoporosis Vertebral (EVOS), Unión Europea (1991-1993); Estudio Europeo Prospectivo sobre Osteoporosis (EPOS), Unión Europea (BIOMED 93-95), BMHI-CT 092-0182 (1993-1997); Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 94/1901-E); Retic REDinREN de ISCIII (RD06/0016/1013, RD12/0021/0023 y RD16/0009/0017); Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2013-2017 y 2018-2022 del Principado de Asturias (GRUPIN14-028, IDI-2018-000152), Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT). Augusto Antonio Díaz Sottolano ha sido financiado por el Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Sara Fernández Villabrille ha sido financiada por IDI-2018-000152 y proyecto FIS 17/00715 y Javier Rodríguez Carrio por un contrato Juan de la Cierva y Sara Borrell.

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

Bibliografía

- Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2001; 103(11):1529-34.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359(9319):1761-7.
- Torii S, Arima H, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, et al. Association between pulse wave velocity and coronary artery calcification in Japanese men. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22(12):1266-77.
- Zhang H, Du J, Wang H, Wang H, Jiang J, Zhao J, et al. Comparison of diagnostic values of ultrasound micro-flow imaging and contrast-enhanced ultrasound for neovascularization in carotid plaques. *Exp Ther Med*. 2017;14(1):680-8.
- Arroyo D, Betriu A, Martínez-Alonso M, Vidal T, Valdivielso JM, Fernández E. Observational multicenter study to evaluate the prevalence and prognosis of subclinical atheromatosis in a Spanish chronic kidney disease cohort: baseline data from the NEFRONA study. *BMC Nephrol*. 2014;15:168.
- Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int*. 2001;68(5):271-6.
- Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4246-53.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):1010-8.
- Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008;19(8):1161-6.
- Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2015;438:401-14.
- van de Loo PG, Soute BA, van Haarlem LJ, Vermeer C. The effect of Gla-containing proteins on the precipitation of insoluble salts. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;142(1):113-9.
- Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, Rosenberg LC, Goldberg HA. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins. *Biochem J*. 1996;317(Pt 1):59-64.
- Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996;382(6590):448-52.
- Tacey A, Qaradakh T, Brennan-Speranza T, Hayes A, Zulli A, Levinger I. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease. *Nutrients*. 2018; 10(10):1426.
- Levy RJ, Gundberg C, Scheinman R. The identification of the vitamin K-dependent bone protein osteocalcin as one of the gamma-carboxyglutamic acid containing proteins present in calcified atherosclerotic plaque and mineralized heart valves. *Atherosclerosis*. 1983;46(1):49-56.
- Levy RJ, Zenker JA, Lian JB. Vitamin K-dependent calcium binding proteins in aortic valve calcification. *J Clin Invest*. 1980;65(2):563-6.
- Fleet JC, Hock JM. Identification of osteocalcin mRNA in nonosteoid tissue of rats and humans by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Bone Miner Res*. 1994;9(10):1565-73.
- Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res*. 2006;99(10):1044-59.
- Rashdan NA, Sim AM, Cui L, Phadwal K, Roberts FL, Carter R, et al. Osteocalcin Regulates Arterial Calcification Via Altered Wnt Signaling and Glucose Metabolism. *J Bone Miner Res*. 2020;35(2):357-67.
- Millar SA, Patel H, Anderson SI, England TJ, O'Sullivan SE. Osteocalcin, Vascular calcification, and atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:183.
- Kim KJ, Kim KM, Park KH, Choi HS, Rhee Y, Lee YH, et al. Aortic calcification and bone metabolism: the relationship between aortic calcification, BMD, vertebral fracture, 25-hydroxyvitamin D, and osteocalcin. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(6):370-8.
- Ogawa-Furuya N, Yamaguchi T, Yamamoto M, Kanazawa I, Sugimoto T. Serum osteocalcin levels are inversely associated with abdominal aortic calcification in men with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2013;24(8):2223-30.
- Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):45-9.
- Confavreux CB, Szulc P, Casey R, Boutrou S, Varennes A, Vilayphiou N, et al. Higher serum osteocalcin is associated with lower abdominal aortic calcification progression and longer 10-year survival in elderly men of the MINOS cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1084-92.
- Fusaro M, Gallieni M, Aghi A, Rizzo MA, Iervasi G, Nickolas TL, et al. Osteocalcin (bone GLA protein) levels, vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *J Nephrol*. 2019; 32(4):635-43.
- Frazão JM, Martins P. Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(4):303-7.
- Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014;34(6):626-40.
- Ueda M, Inaba M, Okuno S, Maeno Y, Ishimura E, Yamakawa T, et al. Serum BAP as the clinically useful marker for predicting BMD reduction in diabetic hemodialysis patients with low PTH. *Life Sci*. 2005;77(10):1130-9.
- O'Neill TW, Marsden D, Silman AJ. Differences in the characteristics of responders and non-responders in a prevalence survey of vertebral osteoporosis. *European Vertebral Osteoporosis Study Group*. *Osteoporos Int*. 1995;5(5):327-34.
- Naves M, Díaz López JB, Virgós MJ, O'Neill TW, Gómez C, Zaplana J, et al. Índices de participación y aspectos metodológicos de interés en un estudio de prevalencia de fractura vertebral en Asturias. *REEMO*. 1993;2(5): 29-32.