

Original

La regulación del fosfato y su asociación con alteraciones en el metabolismo óseo y mineral

Minerva Rodríguez García^{1,6}, Carlos Gómez Alonso^{2,6}, Noelia Avello Llano³, Carmen García Gil-Albert³, Lucía Sobrino Díaz¹, Laura Naves Mendivil², Javier Montero Muñoz⁴, Carmen Palomo Antequera⁵, Manuel Naves Díaz^{1,6}

¹Área Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ²Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ³Laboratorio de Medicina. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁴Servicio de Geriátrica. Hospital Monte Naranco. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ⁵Área de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo. ⁶RICORS2040 (RD21/0005/0019)

Resumen

Introducción y objetivo: aunque un elevado fosfato sérico se ha relacionado con fractura y calcificación aórtica se desconoce si existe alguna asociación del fosfato urinario con la incidencia de fractura osteoporótica y calcificación aórtica.

Material y métodos: 141 mujeres posmenopáusicas > 50 años realizaron radiología dorso-lumbar que se repitió 4 años después, determinando marcadores bioquímicos en sangre y orina fresca; se recogieron parámetros clínicos y antropométricos y se confirmó radiográficamente la aparición de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales. Radiográficamente se evaluó la aparición de nuevas calcificaciones aórticas. Se excluyeron mujeres con tratamiento estrogénico y antirresortivo > 3 meses.

Resultados: se detectaron 11 nuevas fracturas no vertebrales (7 de Colles, 2 de cadera y 2 en otras localizaciones) y 10 fracturas vertebrales incidentes confirmadas radiográficamente. En las mujeres con fractura incidente se observaron niveles significativamente menores de índice de masa corporal, fosfatúria, creatinuria y filtrado glomerular estimado (FGe), mientras que la edad fue significativamente mayor. Incrementos de 10 mg/dL de fosfatúria se asociaron con 29 % menos fracturas incidentes [OR = 0,71; IC 95 % = (0,46-0,98)], tras regresión logística ajustada por edad, índice de masa corporal, creatinuria y FGe. Este efecto fue más marcado con las fracturas incidentes no vertebrales [OR = 0,50; IC 95 % = (0,10-0,91)], mientras que en vertebrales se perdió esta asociación [OR = 0,83; IC 95 % = (0,54-1,14)]. El 17 % de la cohorte tuvo nuevas calcificaciones aórticas. A nivel multivariante incrementos de 10 mg/dL de fosfatúria se asociaron con menor incidencia de calcificación aórtica [OR = 0,80; IC 95 % = (0,64-0,97)].

Conclusiones: fosfatúrias bajas parecen asociarse con mayor incidencia de fractura osteoporótica y calcificación aórtica en mujeres. La fosfatúria podría ser un indicador de los efectos hormonales y renales en la regulación del fosfato y utilizarse como factor del riesgo de fractura y calcificación aórtica.

Palabras clave:

Fosfatúria.
Calcificación aórtica abdominal.
Fractura osteoporótica.

Recibido: 05/07/2024 • Aceptado: 21/10/2024

Financiación: este artículo original ha sido financiado con una beca de investigación FEIOMM 2023 cuya investigadora principal es Minerva Rodríguez García.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Rodríguez García M, Gómez Alonso C, Avello Llano N, García Gil-Albert C, Sobrino Díaz L, Naves Mendivil L, Montero Muñoz J, Palomo Antequera C, Naves Díaz M. La regulación del fosfato y su asociación con alteraciones en el metabolismo óseo y mineral. Rev Osteoporos Metab Miner 2024;16(4):113-122

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00051

Correspondencia:

Manuel Naves Díaz. Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. Hospital Universitario Central de Asturias. Avenida de Roma, s/n. 33011 Oviedo
e-mail: mnaves.huca@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las fracturas por fragilidad ósea constituyen un importante problema sanitario y económico para los sistemas de salud pública (1) y se han relacionado con alta morbilidad y mortalidad en la población general.

Cada vez hay más evidencias de que los niveles elevados de fosfato se relacionan con un incremento del riesgo de fractura (2,3). De hecho, 2 grandes estudios de cohortes poblacionales, el de Rotterdam y los estudios de fracturas osteoporóticas en hombres (MrOS), informaron que el aumento de fosfato sérico se asoció con riesgo de fractura en participantes sin enfermedad renal crónica (3). Recientemente, en población en diálisis de ambos sexos se ha observado este mismo efecto, sugiriendo que la reducción del fosfato sérico podría prevenir la aparición de fracturas (4). De hecho, un estudio observacional de 13 427 pacientes en diálisis mostró que los pacientes no tratados con captadores de fosfato presentaron un 20 % más de riesgo de fractura que los tratados (5). Estos hallazgos están respaldados por la evidencia obtenida de modelos animales en los que el aumento de fosfato en la dieta produce fragilidad ósea, incluso aunque las concentraciones circulantes de fosfato se mantengan dentro del rango de la normalidad (6).

Desde hace tiempo se viene afirmando la asociación directa que existe entre el deterioro del tejido óseo y el desarrollo de la calcificación arterial (7,8). El papel del fosfato sobre el desarrollo y progresión de la calcificación arterial es bien conocido en presencia de una función renal comprometida (9), pero también en la población general (10).

Como es bien sabido, la fractura por fragilidad se asocia al envejecimiento, pero es en las mujeres donde la fractura es más frecuente. Uno de los principales factores que se ha atribuido a esta diferencia por sexos es la deprivación estrogénica que ocurre en la mujer tras la menopausia y que va a condicionar una pérdida acelerada de tejido óseo, lo que en última instancia conducirá a una mayor susceptibilidad a la fractura por fragilidad (11). Pero también la enfermedad cardiovascular y su manifestación clínica con la aparición de la calcificación arterial en la mujer empiezan a manifestarse con la menopausia y la pérdida de estrógenos (12).

Las mujeres posmenopáusicas con depleción de estrógenos exhiben hiperfosfatemia que es secundaria a un incremento en la reabsorción del túbulo proximal de fosfato (13), sin embargo, no hay estudios que hayan analizado si existe alguna asociación entre los niveles urinarios de fosfato y la presencia de fracturas y/o calcificaciones arteriales. Por tanto, el objetivo de este estudio fue valorar el efecto del fosfato urinario sobre la incidencia de fractura osteoporótica y calcificación aórtica en mujeres de la población general.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron aleatoriamente del registro municipal de Oviedo 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, 2 radiografías laterales dorso-lumbares, un estudio densitométrico en columna lumbar y cadera, recogida de mediciones antropométricas como altura y peso para determinar el índice de masa corporal (IMC), historia ginecológica y de medicación. Todos los sujetos tenían suficiente capacidad ambulatoria para subir 2 pisos sin ascensor y el 99 % vivía en su propio domicilio.

A los 4 años se les invitó a repetir el estudio radiológico, densitométrico y las mediciones antropométricas, un cuestionario sobre factores de riesgo de osteoporosis y un estudio bioquímico. En el segundo control participaron 213 mujeres, de las que 168 estuvieron de acuerdo en realizar el estudio bioquímico. Un total de 18 mujeres se excluyeron del análisis por haber recibido tratamiento osteoporótico o estrogénico y otras 9 por estar aún con periodos. Se dispuso de todos los datos al inicio y a los 4 años en 141 mujeres.

INCIDENCIA DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA

Para el diagnóstico de nuevas fracturas vertebrales se compararon las radiografías del estudio prospectivo con las radiografías basales por 2 lectores independientes que hicieron una evaluación radiológica cualitativa sin conocer las condiciones clínicas de los sujetos evaluados. Se definió como nueva fractura o fractura incidente la existencia de una reducción, evidente a la inspección visual, de cualquiera de las alturas de la vértebra y cuerpo vertebral respecto a la radiografía del primer estudio transversal siguiendo el método de Genant (14). En caso de no existir coincidencia de los 2 lectores se definió la fractura por consenso tras una revisión conjunta. La reproducibilidad interobservador (coeficiente kappa de Cohen) de los 2 lectores al definir fractura incidente fue de 0,82, cifra que indica una buena reproducibilidad. Todas las fracturas osteoporóticas no vertebrales, excluidas las de cráneo y extremidades, fueron confirmadas mediante radiografía.

EVALUACIÓN DE LA CALCIFICACIÓN VASCULAR INCIDENTE

La presencia de una nueva calcificación aórtica se determinó comparando las radiografías del inicio con las realizadas 4 años más tarde.

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 se definió como calcificación leve-moderada (15). La presencia de una calcificación lineal visible a lo largo de al menos 2 cuerpos vertebrales y/o la presencia de dos o más placas densas calcificadas se definió como calcificación severa. La reproducibilidad intra e interobservador (coeficiente kappa de Cohen) en el análisis de las radiografías para definir calcificación aórtica incidente fue de 0,78 y 0,73, datos que indican una buena reproducibilidad (15).

EVALUACIÓN DENSITOMÉTRICA

La densidad mineral ósea (DMO) se midió con un densitómetro Hologic® QDR-1000 DXA (Hologic Inc., Waltham, MA). En todos los casos se analizaron la columna lumbar antero-posterior (L2-L4) y la densidad de fémur derecho. Los coeficientes de variación (CV) fueron de 1,2 % y 1,9 % respectivamente (15). El control de precisión y calidad fue realizado diariamente con un Phantom de columna lumbar, con el que se obtuvo un CV de $0,0 \pm 0,1$ %. En el cuarto año se determinó la DMO en las mismas áreas utilizadas en el primer estudio, 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 fresca 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. En suero se midió entre otros creatinina, filtrado glomerular estimado, calcio, fósforo, albúmina, fosfatasa alcalina total, fosfatasa ácida y fosfatasa ácido tartrato resistente. En orina se determinaron entre otros creatinina, fósforo y calcio. Tanto en suero como en orina se utilizó 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-dihidroxitamina D se midieron por radioinmunoensayo (IDS, Ltd.); los CV intra e interensayo fueron 6,5 % y 9 %, respectivamente. Los niveles PTH intacta se midieron por radioinmunoensayo (Instituto Nichols, San Juan de Capistrano, CA); los valores de CV intra e interensayo fueron 2,6 % y 5,8 %.

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. Las variables cualitativas se analizaron mediante chi cuadrado. Se realizaron correlaciones de Pearson entre variables cuantitativas.

Para analizar, a nivel multivariante, el efecto de la fosfaturia posee sobre la incidencia fractura osteoporótica vertebral y no vertebral, así como de la incidencia de calcificación aórtica se utilizó regresión logística ajustada por las variables que en el modelo univariante hubieran resultado estadísticamente significativas.

RESULTADOS

En el período de 4 años de seguimiento se detectaron 11 nuevas fracturas no vertebrales (7 de Colles, 2 de cadera y 2 en otras localizaciones) y 10 fracturas vertebrales incidentes. Todas las fracturas fueron confirmadas radiográficamente.

La tabla I recoge las variables demográficas, antropométricas y bioquímicas a los 4 años del inicio del estudio en mujeres con fractura incidente vertebral y no vertebral. En las mujeres con fractura incidente se observaron niveles significativamente menores de IMC, fosfaturia, creatinuria y filtrado glomerular estimado (FGe), mientras que la edad fue significativamente mayor.

Teniendo en cuenta que las mujeres con fractura incidente se asocian con niveles más bajos y significativos de la fosfaturia a nivel univariante, se llevó a cabo un modelo de regresión logística utilizando como variable dependiente la fractura osteoporótica incidente y como variable independiente la fosfaturia ajustada por edad, IMC, creatinuria y FGe. Incrementos de 10 mg/dL de fosfaturia se asocian con 29 % menos fracturas incidentes [*odds ratio* (OR) = 0,71; Intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) = (0,46-0,98)].

En la tabla II se recogen las variables demográficas, antropométricas y bioquímicas a los 4 años del inicio del estudio separándolas en mujeres con y sin fractura no vertebral incidente. En mujeres fracturadas se observaron niveles significativamente menores de IMC, fosfaturia y creatinuria.

Tabla I. Variables demográficas, antropométricas y marcadores séricos y urinarios generales y del metabolismo óseo y mineral en mujeres con y sin fracturas incidentes vertebrales y no vertebrales

Variables	Fracturados (n = 17)	No fracturados (n = 124)	Valor de p
Edad (años)	67,8 ± 8,1	63,6 ± 7,9	0,044
IMC (kg/m ²)	26,2 ± 2,4	29,0 ± 4,7	0,001
Creatinina (mg/dL)	0,95 ± 0,19	0,92 ± 0,11	0,481
Filtrado glomerular estimado (FGe) (mL/min)	52,9 ± 10,9	66,8 ± 16,9	< 0,001
Fósforo sérico (mg/dL)	3,51 ± 0,47	3,62 ± 0,41	0,304
Calcio sérico (mg/dL)	9,34 ± 0,16	9,40 ± 0,33	0,181
Calcidiol (ng/mL)	14,3 ± 7,2	14,9 ± 8,9	0,774
Calcitriol (pg/mL)	36,0 ± 10,1	38,1 ± 12,8	0,531
Fosfatasa alcalina total (U/L)	181 ± 59	186 ± 88	0,821
PTH (pg/mL)	63,7 ± 37,4	54,8 ± 21,4	0,360
Fosfatasa ácida (U/L)	2,79 ± 0,65	2,83 ± 0,92	0,839
Fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) (U/L)	2,26 ± 0,62	2,16 ± 0,70	0,567
Albúmina sérica (g/L)	44,6 ± 2,3	45,3 ± 2,1	0,228
Fósforo orina (mg/dL)	47,8 ± 15,0	73,8 ± 33,8	< 0,001
Calcio orina (mg/dL)	12,7 ± 6,4	14,1 ± 8,4	0,509
Creatinina orina (mg/dL)	63,6 ± 26,8	79,9 ± 37,6	0,034
Reabsorción tubular de fosfatos (RTP)	0,78 ± 0,08	0,76 ± 0,07	0,258

Tabla II. Variables demográficas, antropométricas y marcadores séricos y urinarios generales y del metabolismo óseo y mineral en mujeres con y sin fracturas incidentes no vertebrales

Variables	Fracturados (n = 9)	No fracturados (n = 132)	Valor de p
Edad (años)	67,3 ± 8,8	63,9 ± 7,9	0,214
IMC (kg/m ²)	26,7 ± 2,3	28,9 ± 4,6	0,033
Creatinina (mg/dL)	0,99 ± 0,22	0,92 ± 0,11	0,352
Filtrado glomerular estimado (FGe) (mL/min)	54,2 ± 12,3	66,0 ± 16,9	0,054
Fósforo sérico (mg/dL)	3,43 ± 0,42	3,62 ± 0,41	0,195
Calcio sérico (mg/dL)	9,32 ± 0,17	9,40 ± 0,33	0,500
Calcidiol (ng/mL)	14,0 ± 7,6	14,9 ± 8,8	0,780
Calcitriol (pg/mL)	38,0 ± 10,1	37,8 ± 12,7	0,972
Fosfatasa alcalina total (U/L)	166 ± 71	187 ± 85	0,465
PTH (pg/mL)	76,1 ± 48,7	54,5 ± 21,1	0,212
Fosfatasa ácida (U/L)	2,80 ± 0,79	2,83 ± 0,90	0,923
Fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) (U/L)	2,26 ± 0,72	2,16 ± 0,69	0,698
Albúmina sérica (g/L)	44,46 ± 18	45,3 ± 2,1	0,253
Fósforo orina (mg/dL)	42,2 ± 12,2	72,6 ± 33,3	< 0,001
Calcio orina (mg/dL)	11,7 ± 6,5	14,1 ± 8,3	0,396
Creatinina orina (mg/dL)	58,2 ± 19,1	79,3 ± 37,3	0,012
Reabsorción tubular de fosfatos (RTP)	0,78 ± 0,07	0,76 ± 0,07	0,345

El análisis de regresión logística ajustado por IMC y creatinuria mostró que incrementos de 10 mg/dL de fosfatúria se asociaron con 50 % menos fracturas incidentes [OR = 0,50; IC 95 % = (0,10-0,91)].

En la tabla III se recogen las variables demográficas, antropométricas y bioquímicas a los 4 años del inicio del estudio separándolas en mujeres con y sin fractura vertebral incidente. En mujeres fracturadas, se observaron niveles significativamente menores de fosfatúria y creatinuria. Sin embargo, en el análisis de regresión logística tras ajustar por creatinuria, la fosfatúria (incrementos de 10 mg/dL) no se asoció con la incidencia de fractura vertebral [OR = 0,83; IC 95 % = (0,54-1,14)].

A la vista de los resultados previos y considerando que existe un mayor efecto de la fosfatúria sobre la fractura no vertebral que sobre la vertebral, se analizaron los porcentajes de cambio en densidad mineral ósea a nivel lumbar y en cuello femoral entre los 2 cortes transversales. Ninguno de los 3 segmentos óseos analizados se correlacionó con la fosfatúria: columna lumbar: $r = -0,077$, $p = 0,431$; cuello femoral: $r = -0,66$, $p = 0,482$; cadera total: $r = 0,028$, $p = 0,764$.

Sin embargo, cuando se analizaron las asociaciones del fosfato en la orina con la densidad mineral ósea en los tres segmentos analizados solo en el segundo corte transversal siguió sin encontrarse correlación entre DMO a nivel lumbar y fosfato en orina ($r = 0,118$, $p = 0,229$), pero sí que se encontró correlación entre DMO en cuello femoral y fosfato en orina ($r = 0,239$, $p = 0,004$) y entre DMO en cadera total y fosfato en orina ($r = 0,232$, $p = 0,006$) (Fig. 1).

Un total de 23 mujeres (17,1 %) desarrollaron nuevas calcificaciones aórticas en el periodo de seguimiento de 4 años. En la tabla IV se representan las variables demográficas, antropométricas y bioquímicas a los 4 años del inicio del estudio separándolas en mujeres con y sin calcificación aórtica considerando la presencia de una nueva calcificación que no apareciera en la radiografía a nivel basal. En mujeres con calcificación aórtica incidente se observaron niveles significativamente inferiores de albúmina sérica y fosfatúria. El análisis de regresión logística ajustado por albúmina sérica mostró que incrementos de 10 mg/dL de fosfatúria se asociaron con menor incidencia de calcificación aórtica [OR = 0,80; IC 95 % = (0,64-0,97)]. Destacó también que incrementos de 1 mg/dL de albúmina sérica disminuyó un 31 % la incidencia de calcificación aórtica [OR = 0,69; IC 95 % = (0,54-0,88)].

Tabla III. Variables demográficas, antropométricas y marcadores séricos y urinarios generales y del metabolismo óseo y mineral en mujeres con y sin fracturas incidentes vertebrales

Variables	Fracturados (n = 10)	No fracturados (n = 131)	Valor de p
Edad (años)	68,5 ± 7,2	63,8 ± 8,0	0,072
IMC (kg/m ²)	25,7 ± 2,5	28,9 ± 4,6	0,053
Creatinina (mg/dL)	0,90 ± 0,12	0,92 ± 0,12	0,586
Filtrado glomerular estimado (FGe) (mL/min)	53,0 ± 9,9	66,1 ± 17,0	0,007
Fósforo sérico (mg/dL)	3,63 ± 0,47	3,60 ± 0,41	0,829
Calcio sérico (mg/dL)	9,34 ± 0,15	9,40 ± 0,33	0,615
Calcidiol (ng/mL)	13,7 ± 7,1	14,9 ± 8,8	0,675
Calcitriol (pg/mL)	32,9 ± 10,2	38,2 ± 12,7	0,198
Fosfatasa alcalina total (U/L)	213 ± 47	184 ± 87	0,289
PTH (pg/mL)	57,9 ± 25,6	55,6 ± 23,9	0,771
Fosfatasa ácida (U/L)	2,87 ± 0,64	2,83 ± 0,91	0,879
Fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) (U/L)	2,35 ± 0,68	2,16 ± 0,69	0,398
Albúmina sérica (g/L)	44,7 ± 2,7	45,3 ± 2,1	0,407
Fósforo orina (mg/dL)	50,1 ± 16,5	71,8 ± 33,5	0,002
Calcio orina (mg/dL)	12,7 ± 6,2	14,0 ± 8,3	0,649
Creatinina orina (mg/dL)	65,7 ± 31,0	78,6 ± 37,1	0,286
Reabsorción tubular de fosfatos (RTP)	0,79 ± 0,08	0,76 ± 0,07	0,188

Tabla IV. Variables demográficas, antropométricas y marcadores séricos y urinarios generales y del metabolismo óseo y mineral en mujeres con y sin calcificaciones aórticas incidentes

Variables	Calcificación (n = 23)	No calcificación (n = 110)	Valor de p
Edad (años)	69,6 ± 6,1	68,0 ± 8,3	0,296
IMC (kg/m ²)	29,7 ± 4,4	28,6 ± 4,6	0,314
Creatinina (mg/dL)	0,90 ± 0,11	0,93 ± 0,13	0,296
Filtrado glomerular estimado (FGe) (mL/min)	67,1 ± 14,6	65,0 ± 17,4	0,596
Fósforo sérico (mg/dL)	3,64 ± 0,48	3,61 ± 0,39	0,775
Calcio sérico (mg/dL)	9,34 ± 0,24	9,40 ± 0,33	0,390
Calcidiol (ng/mL)	14,6 ± 7,2	14,7 ± 8,6	0,976
Calcitriol (pg/mL)	40,3 ± 14,2	37,0 ± 11,3	0,223
Fosfatasa alcalina total (U/L)	214 ± 169	180 ± 55	0,347
PTH (pg/mL)	60,7 ± 27,0	55,1 ± 33,8	0,320
Fosfatasa ácida (U/L)	2,70 ± 0,89	2,87 ± 0,90	0,436
Fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) (U/L)	2,08 ± 0,82	2,19 ± 0,67	0,495
Albúmina sérica (g/L)	44,1 ± 2,3	45,5 ± 2,1	0,004
Fósforo orina (mg/dL)	59,1 ± 26,9	73,8 ± 34,5	0,047
Calcio orina (mg/dL)	13,0 ± 8,7	14,0 ± 8,2	0,591
Creatinina orina (mg/dL)	69,6 ± 35,0	80,2 ± 37,8	0,219
Reabsorción tubular de fosfatos (RTP)	0,78 ± 0,06	0,75 ± 0,07	0,148

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo muestran por vez primera en la literatura una asociación entre los descensos de fosfatasa y el aumento en la incidencia en fractura osteoporótica y calcificación aórtica. De hecho, incrementos de 10 mg/dL de fosfatasa en mujeres posmenopáusicas disminuyó en un 29 % la incidencia de fractura vertebral y no vertebral, efecto mucho más marcado en el caso de la fractura no vertebral, hueso con contenido más cortical, como lo demuestra la correlación significativa entre fosfatasa y DMO en cuello femoral y cadera total. Tal efecto no se observó con la DMO a nivel lumbar que posee un contenido más trabecular. Por otro lado, los aumentos de 10 mg/dL de fosfatasa en esta misma cohorte redujeron en un 20 % la incidencia de calcificación aórtica.

A nivel bioquímico, la PTH no ha sido capaz de explicar este efecto. Los niveles séricos de PTH se encontraron ligeramente, pero no significativamente, incrementados tanto en aquellas mujeres con fractura o con calcificación aórtica incidente. Este leve incremento debería en tal caso haber contribuido a un incremento en la excreción urinaria de fosfatos algo

que no solo no ocurrió, sino que incluso fue en sentido contrario.

Existen varios mecanismos que podrían explicar porque el fosfato podría afectar la calidad y resistencia ósea. En cuanto a la formación ósea, el fosfato inorgánico puede estimular varias moléculas reguladoras (antígeno 1 relacionado con fos, osteopontina, factor de crecimiento similar a la insulina I y esclerostina), que inhibirían Wnt/beta-catenina y la proliferación de osteoblastos (16,17). El fosfato inorgánico también afecta la resorción ósea al limitar la supervivencia y diferenciación de los osteoclastos, induciendo cambios en la expresión de RANKL, miR-223 y osteoprotegerina (18-22).

Sin embargo, en nuestro trabajo no se han observado niveles séricos superiores de fosfato en el grupo de mujeres fracturadas, siendo los niveles urinarios de fosfato los que sí han marcado las diferencias encontradas. El hecho de que en nuestro estudio no veamos en mujeres un efecto del fosfato sérico sobre la incidencia de fracturas ya ha sido descrito previamente en otros estudios epidemiológicos. Así, en un estudio en población envejecida, el decil superior (D10) de fosfato sérico en hombres tenía un 78 % mayor riesgo de fractura incidente (HR 1,78; IC 95 %, 1,25-2,54), aso-

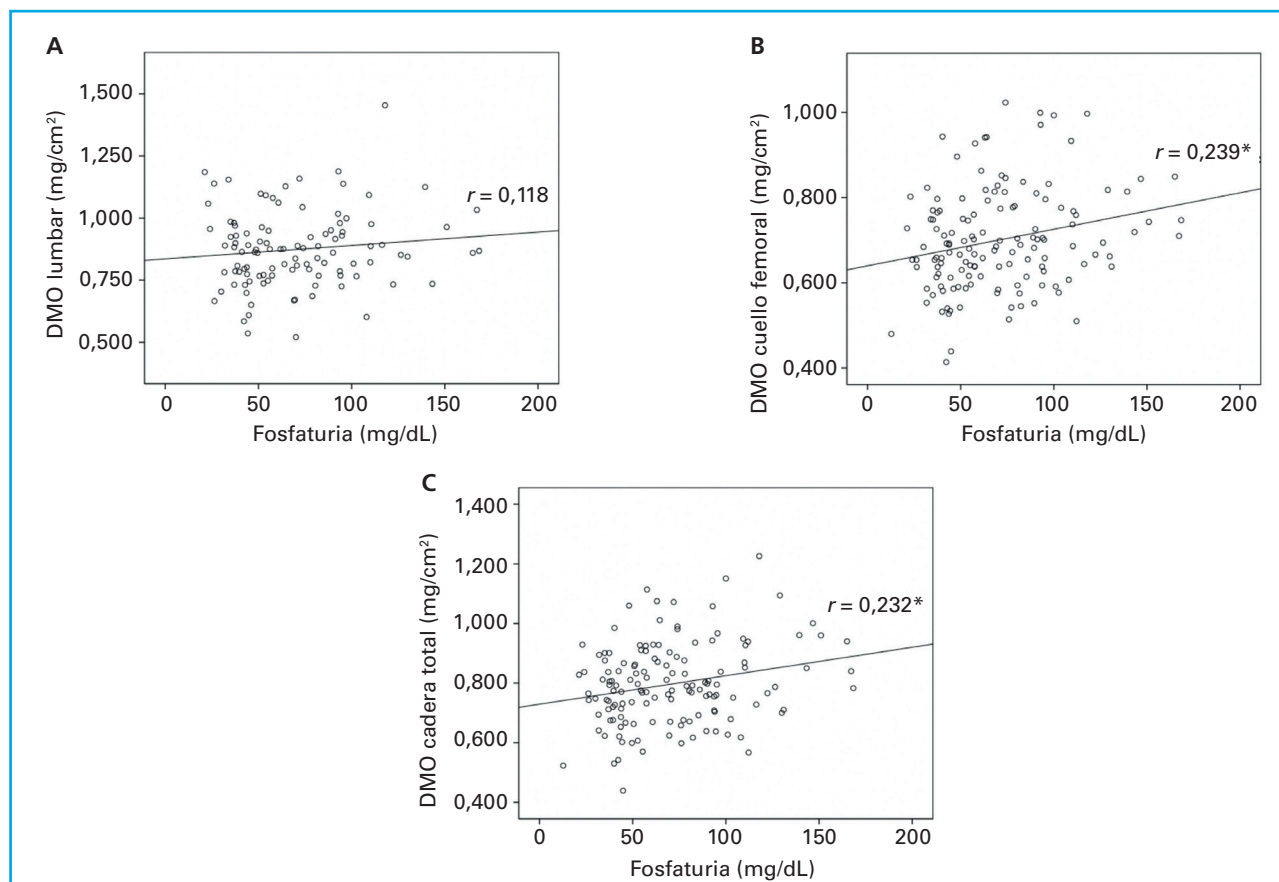


Figura 1. Correlaciones entre fosfatúria y densidad mineral ósea (DMO) en el segundo corte transversal en columna lumbar (A); cuello femoral (B); cadera total (C). * $p < 0,05$.

ciación no encontrada en mujeres (HR 1,09; IC 95 %, 0,83-1,44) (2). Estos resultados son similares a los de otros estudios en los que la asociación entre niveles altos de fosfato sérico y las fracturas incidentes fueron sustancialmente superiores en hombres que en mujeres (3). La disparidad entre hombres y mujeres podría reflejar una diferencia en la sensibilidad a los niveles altos de fosfato sérico, no olvidando que en general las mujeres tienen niveles más altos de fosfato sérico que los hombres de una edad similar.

A diferencia de lo descrito por otros autores (23-25), no encontramos ningún tipo de asociación entre los niveles séricos de fosfato y la incidencia de calcificación aórtica.

Dado que a nivel bioquímico los principales reguladores del metabolismo del fósforo no nos permiten discernir porque hemos encontrado esta asociación del fosfato en orina con la incidencia de fractura y/o calcificación aórtica, debemos pensar en otro mecanismo regulador. En esta cohorte estudiada de mujeres posmenopáusicas existe un déficit de estrógenos. Se sabe que los estrógenos son un importante regulador fisiológico involucrado en la modulación funcional de varias hormonas, lo que indica que los mecanismos por

los cuales los estrógenos regulan el metabolismo mineral podrían ser complejos e implicar efectos directos y/o indirectos.

Debemos destacar el efecto hipofosfatémico e hiperfosfatúrico de los estrógenos en diferentes estudios clínicos. Varios estudios han observado que la administración de estrógenos en mujeres posmenopáusicas se asocia con hipofosfatemia que, en ciertos casos, es secundario a una reducción en la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal (26-28), y a la regulación negativa de NaPi-IIa en el túbulo proximal (29). Por contra, los descensos de estrógenos llevan aparejado un incremento del fosfato sérico (hiperfosforemia) y un aumento de la reabsorción tubular de fosfatos en el túbulo proximal con un descenso de su eliminación en la orina (hipofosfatúria). Por tanto, en el contexto de estudios previos, estos datos sugieren que los estrógenos pueden inducir directa o indirectamente la fosfatúria en humanos (30).

Existen datos sólidos que indican que los estrógenos pueden ejercer un efecto rápido y no genómico en ciertos tejidos diana (31,32). Quedaría por determinar si estas vías contribuyen al efecto fosfatúrico de los estrógenos (33).

Después de la menopausia, el estrógeno principal de la edad reproductiva, 17β -estradiol, disminuye notablemente y la estrona se convierte en el principal estrógeno en los tejidos y en la circulación. La estrona se produce a través de conversión de androstenediona suprarrenal por aromatasa, principalmente en tejido adiposo. La estrona aumenta casi 2 veces en la obesidad debido a su mayor aromatización en el tejido adiposo (34).

Los niveles séricos de 17β -estradiol y estrona son más del doble en personas obesas en comparación con mujeres posmenopáusicas delgadas (35). Por tanto, podríamos hipotetizar la existencia de una producción de estrógenos por la grasa lo que podría contribuir a que aquellas mujeres con sobrepeso tengan una secreción extra de estrógenos que incrementa la fosfatúria a diferencia de lo que ocurre en la típica mujer osteoporótica que es delgada y frágil. De hecho, al analizar la incidencia de fractura vertebral y no vertebral en el análisis univariante, el IMC fue inferior significativamente en aquellas mujeres con fractura.

Es interesante y sorprendente el efecto de la fosfatúria sobre la incidencia de calcificación aórtica al igual que ocurre con la fractura incidente, pero no podemos soslayar que ambas alteraciones se asocian con la edad, lo que tal vez pueda estar relacionado con la posibilidad de que ante estímulos calcificantes las células de músculo liso vascular se desdiferencian en células tipo osteoblasto capaces de sintetizar marcadores osteogénicos (36). Resulta interesante destacar cómo los descensos en albúmina sérica contribuyen al incremento de la calcificación, algo descrito por otros autores (37).

No podemos descartar la existencia de limitaciones en este estudio. En primer lugar, no disponemos de los niveles séricos de estrógenos que pudieran indicar esas diferencias en la fosfatúria. En segundo lugar, no disponemos de los niveles séricos de FGF23 que podría aportarnos un valor añadido, pero cuando se realizó el estudio no disponíamos de este marcador sérico y desgraciadamente no hay muestra para poder realizarlo. En tercer lugar, la determinación de fosfatúria solo se realizó en el segundo corte transversal lo que limita las posibles asociaciones encontradas. Por último, no debemos olvidar que el tamaño muestral resulta bastante limitado.

No obstante, a pesar de reconocer las limitaciones, este estudio también presenta fortalezas como que es un estudio prospectivo con una participación en el seguimiento superior al 50 % en una época en la que en nuestro país no estábamos muy acostumbrados a estudios de tipo epidemiológico. El carácter prospectivo y no transversal del estudio refuerza la validez de los resultados encontrados y su mayor grado de asociación.

A modo de resumen podemos concluir que la existencia de fosfaturias bajas parece asociarse con mayor

incidencia de fractura osteoporótica y calcificación aórtica en mujeres posmenopáusicas. Sobre la fractura osteoporótica el efecto parece más marcado en el hueso con un mayor contenido cortical que trabecular. Si los niveles séricos de estrógenos contribuyen a este efecto es algo que deberá ser refrendado en estudios posteriores. A tenor de estos resultados, en mujeres de edad avanzada, la fosfatúria podría ser un indicador de los efectos hormonales y renales en la regulación del fosfato y utilizarse como otro factor del riesgo de fractura osteoporótica y de 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, RD16/0009/0017, RICORS2040 (RD21/0005/0019), Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, Plan Estatal de I+D+I 2013-2016, Financiado por la Unión Europea – Next Generation EU”, Mecanismo para la Recuperación y la Resiliencia (MRR); 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, IDI-2021-000080; IDE/2024/000706); Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2021;16:82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9
2. Hussain SM, Seeman E, Schneider HG, Ebeling PR, Barker AL, Polkinghorne K, et al. Association of serum phosphate, calcium and alkaline phosphatase with risk of incident fractures in healthy older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109(12):e2188-e2195. DOI: 10.1210/clinem/dgae099
3. Campos-Obando N, Koek WNH, Hooker ER, van der Eerden BC, Pols HA, Hofman A, et al. Serum phosphate is associated with fracture risk: the Rotterdam Study and MrOS. *J Bone Miner Res* 2017;32(6):1182-93. DOI: 10.1002/jbmr.3094
4. Barrera-Baena P, Rodríguez-García M, Rodríguez-Rubio E, González-Llorente L, Ortiz A, Zoccali C, et al. Serum phosphate is associated with increased risk of bone fragility fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:618-26. DOI: 10.1093/ndt/gfad190
5. Kwon YE, Choi HY, Kim S, Ryu DR, Oh HJ; ESRD Registry Committee of the Korean Society of Nephrology. Fracture risk in chronic kidney disease: a Korean population-based cohort study. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38:220-8. DOI: 10.23876/j.krcp.18.0099
6. Roberts JL, Yu M, Viggewarapu M, Arnst JL, Pacifici R, Beck GR Jr. Dietary phosphorus consumption alters T cell populations,

- cytokine production, and bone volume in mice. *JCI Insight* 2023;8(10):e154729. DOI: 10.1172/jci.insight.154729
7. Szulc P, Blackwell T, Kiel DP, Schousboe JT, Cauley J, Hillier T, et al. Abdominal aortic calcification and risk of fracture among older women - The SOF study. *Bone* 2015;81:16-23. DOI: 10.1016/j.bone.2015.06.019
 8. Mazziotti G, Tupputi U, Ferrante G, Guglielmi G. Abdominal aortic calcification as a marker of relationship between atherosclerosis and skeletal fragility. *J Clin Densitom* 2020;23(4):539-42. DOI: 10.1016/j.jocd.2020.05.001
 9. Zhang R, Lu Y, Ye L, Yuan B, Yu S, Qin C, et al. Unique roles of phosphorus in endochondral bone formation and osteocyte maturation. *J Bone Miner Res* 2011;26:1047-56. DOI: 10.1002/jbmr.294
 10. Khurrami L, Møller JE, Lindholt JS, Urbonaviciene G, Steffensen FH, Lambrechtsen J, et al. Cross-sectional study of aortic valve calcification and cardiovascular risk factors in older Danish men. *Heart* 2021;107(19):1536-43. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319023
 11. Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(3):475-86. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.04.006
 12. Davezac M, Buscato M, Zahreddine R, Lacolley P, Henrion D, Lenfant F, et al. Estrogen receptor and vascular aging. *Front Aging* 2021;2:27380. DOI: 10.3389/fragi.2021.727380
 13. Adami S, Gatti D, Bertoldo F, Rossini M, Fratta-Pasini A, Zamberlan N, et al. The effects of menopause and estrogen replacement therapy on the renal handling of calcium. *Osteoporos Int* 1992;2(4):180-5. DOI: 10.1007/BF01623924
 14. Genant HK, Wu CY, Van Kujik C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48. DOI: 10.1002/jbmr.5650080915
 15. 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. DOI: 10.1007/s00198-007-0539-1
 16. Kanatani M, Sugimoto T, Kano J, Chihara K. IGF-I mediates the stimulatory effect of high phosphate concentration on osteoblastic cell proliferation. *J Cell Physiol* 2002;190:306-12. DOI: 10.1002/jcp.10067
 17. Beck GR, Zerler B, Moran E. Phosphate is a specific signal for induction of osteopontin gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8352-7. DOI: 10.1073/pnas.140021997
 18. Gupta A, Guo XL, Alvarez UM, Hruska KA. Regulation of sodium-dependent phosphate transport in osteoclasts. *J Clin Invest* 1997;100:538-49. DOI: 10.1172/JCI119563
 19. Kanatani M, Sugimoto T, Kano J, Kanzawa M, Chihara K. Effect of high phosphate concentration on osteoclast differentiation as well as bone resorbing activity. *J Cell Physiol* 2003;196:180-9. DOI: 10.1002/jcp.10270
 20. Koyama Y, Rittling SR, Tsuji K, Hino K, Salincarnboriboon R, Yano T, et al. Osteopontin deficiency suppresses high phosphate load-induced bone loss via specific modulation of osteoclasts. *Endocrinology* 2006;147:3040-9. DOI: 10.1210/en.2005-0671
 21. Yates AJ, Oreffo ROC, Mayor K, Mundy GR. Inhibition of bone resorption by inorganic phosphate is mediated by both reduced osteoclast formation and decreased activity of mature osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1991;6:473-8. DOI: 10.1002/jbmr.5650060508
 22. M'Baya-Moutoula E, Louvet L, Metzinger-Le Meuth V, Massy ZA, Metzinger L. High inorganic phosphate concentration inhibits osteoclastogenesis by modulating miR-223. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:2202-12. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.08.003
 23. Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, de Boer IH, Barasch E, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(3):291-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.073
 24. Linefsky JP, O'Brien KD, Sachs M, Katz R, Eng J, Michos ED, et al. Serum phosphate is associated with aortic valve calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2014;233(2):331-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.051
 25. Kinugasa M, Mori S, Takaya T, Ito T, Tanaka H, Satomi-Kobayashi S, et al. Serum phosphate is an independent predictor of the total aortic calcification volume in non-hemodialysis patients undergoing cardiovascular surgery. *J Cardiol* 2016;68(4):308-15. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.10.005
 26. Citrin DL, Elson P, Kies MS, et al. Decreased serum phosphate levels after high-dose estrogens in metastatic prostate cancer. Possible implications. *Am J Med* 1984;76:787-93. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90987-2
 27. Stock JL, Coderre JA, Mallette LE. Effects of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:595-600. DOI: 10.1210/jcem-61-4-595
 28. Uemura H, Irahara M, Yoneda N, Yasui T, Genjida K, Miyamoto KI, et al. Close correlation between estrogen treatment and renal phosphate reabsorption capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1215-9. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6456
 29. Farouqi S, Levi M, Soleimani M, Amlal H. Estrogen downregulates the proximal tubule type IIa sodium phosphate cotransporter causing phosphate wasting and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2008;73(10):1141-50. DOI: 10.1038/ki.2008.33
 30. Meng J, Ohlsson C, Laughlin GA, Chonchol M, Wessel CL, Ljunggren O, et al. Sex hormones and serum phosphorus in older men: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study. *Kidney Int* 2010;78(4):415-22. DOI: 10.1038/ki.2010.161
 31. Funakoshi T, Yanai A, Shinoda K, Kawano MM, Mizukami Y. G protein-coupled receptor 30 is an estrogen receptor in the plasma membrane. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;346:904-10. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.05.191
 32. Filardo EJ, Quinn JA, Frackelton AR Jr, Bland KI. Estrogen action via the G protein-coupled receptor, GPR30: stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated attenuation of the epidermal growth factor receptor-to-MAPK signaling axis. *Mol Endocrinol* 2002;16:70-84. DOI: 10.1210/mend.16.1.0758
 33. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:833-42. DOI: 10.1210/me.2004-0486
 34. Qureshi R, Picon Ruiz M, Aurrekoetxea-Rodríguez I, Nunes de Paiva V, D'Amico M, Yoon H, et al. The major pre- and post-menopausal estrogens play opposing roles in obesity driven mammary inflammation and breast cancer development. *Cell Metabolism* 2020;31(6):1154-72. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.05.008
 35. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Brinton LA, Helzlsouer KJ, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmeno-

- pausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids* 2015;99(Pt A):49-55. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.09.001
36. Fernández-Villabrille S, Martín-Carro B, Martín-Virgala J, Alonso-Montes C, Fernández-Fernández A, Martínez-Salgado C, et al. Phosphorus may induce phenotypic transdifferentiation of vascular smooth muscle cells through the reduction of microRNA-145. *Nutrients* 2023;27;15(13):2918. DOI: 10.3390/nu15132918
37. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Mikhailidis DP, Manolis AS. Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease. *Eur J Intern Med* 2022;102:24-39. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.004