

ARTÍCULO ORIGINAL

# Utilidad clínica del biomarcador sérico propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) en mujeres diabéticas tipo 2 postmenopáusicas

Robledo Nieto, Sonia Beatriz<sup>1</sup>; De Loredo, Santiago<sup>2</sup>; Reviglionio, José Ignacio<sup>3</sup>; Luján, Pablo Rodrigo<sup>4</sup>; Capra, Raúl Horacio<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Laboratorio, Hospital Militar Regional Córdoba, Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Diabetes, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina.

<sup>3</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina.

<sup>4</sup>Laboratorio Bioquímica Clínica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina.

**Contacto:** Sonia B. Robledo Nieto. E-mail: sonia78robledo@hotmail.com

## Resumen

Las alteraciones en el remodelado óseo y la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) son problemáticas de salud relevantes en la postmenopausia. Se asocian a la fragilidad del hueso y con factores, que afectan tanto el metabolismo de la glucosa como el metabolismo óseo. Los criterios diagnósticos de Osteoporosis están definidos mediante la medición de la Densidad Mineral Ósea, que en la DM2 presenta limitaciones. El Propéptido Aminoterminal del Procolágeno tipo I (P1NP.) es propuesto como un excelente biomarcador no invasivo de formación ósea. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la utilidad clínica de los niveles de P1NP en los procesos dinámicos de formación ósea, en mujeres diabéticas tipo 2 postmenopáusicas. Se realizó un estudio transversal, en el que las determinaciones realizadas fueron: Densitometría Radiológica Dual, Creatinina, Calcio Total e Iónico, Fósforo, Vitamina D, Paratohormona, Hemoglobina Glicada y P1NP. Se definieron 2 grupos de mujeres posmenopáusicas: un grupo control de pacientes no diabéticas y un grupo de mujeres diagnosticadas con DM2. Se evaluaron 104 mujeres no diabéticas y con DM2 divididas, según el T-Score, por Densitometría con alteraciones y sin alteraciones en el remodelado óseo. Se observaron concentraciones superiores de P1NP en los grupos con alteraciones, en comparación con los grupos sin alteraciones en el remodelado óseo ( $p < 0,001$ ). Los niveles de P1NP en el grupo control fueron superiores con respecto al grupo de mujeres diabéticas. ( $62,8 \pm 25,8$  vs  $31,4 \pm 7,8$ ) ng/mL,  $p < 0,0001$ ) ng/mL.  $p < 0,0001$ . La medición de P1NP podría ser útil para detectar situaciones con variaciones del recambio óseo; esta información conjunta con la densitometría por Densitometría Radiológica Dual incrementaría el rendimiento en la evaluación de los estados de enfermedad ósea de la postmenopausia en Diabetes Tipo 2.

**Palabras clave:** remodelado óseo, P1NP, DMO, diabetes, postmenopausia.

## Abstract

Alterations in bone remodeling and Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) are relevant health-related issues in postmenopause, which are associated with bone fragility and factors affecting the glucose metabolism and bone metabolism. Osteoporosis diagnostic criteria are defined by measurement of bone mineral density, which, in DM2, is limited. The amino-terminal propeptide of procollagen type I (P1NP) has been proposed as an excellent noninvasive biomarker of bone formation. The aim of the present study was to evaluate the clinical usefulness of P1NP levels in dynamic processes of bone formation in type 2 diabetic postmenopausal women. A cross-sectional study has been conducted. Determinations performed were: Dual Radiological Densitometry, Creatinine, Total and Ionic Calcium, phosphorus, vitamin D, parathormone, glycosylated hemoglobin and P1NP. Two groups of postmenopausal women were defined: control non-Diabetic women and DM2 diagnosed women. One hundred and four non-diabetic and DM2 diagnosed women were evaluated and, divided according to the T-Score by densitometry: with and without alterations in bone remodeling. P1NP concentrations were higher in the groups with alterations than in those without alterations in bone remodeling ( $p < 0,001$ ). P1NP levels in the control group were higher than those of diabetic women. ( $62.8 \pm 25.8$  vs  $31.4 \pm 7.8$ ) ng/ml,  $p < 0,0001$ . P1NP measurement could be useful to detect variations in the bone turnover. This information with densitometry by Dual Radiologic Densitometry increases the performance of the evaluation of the states of bone disease in postmenopausal postmenopausal women in DM2.

**Key words:** bone remodeling, P1NP, DMO, diabetes, postmenopausal women.

## Introducción

Las alteraciones en el remodelado óseo son consideradas problemáticas de salud de relevancia. Una de ellas es la osteoporosis, caracterizada por la disminución en la densidad y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con un aumento en la fragilidad de los huesos, cuya principal consecuencia son las fracturas<sup>1,2</sup>.

Entre los factores de riesgo relacionados con la osteoporosis se encuentran los medicamentos (glucocorticoides), enfermedades reumáticas inflamatorias, enfermedades endocrinas (Diabetes Mellitus, Hipertiroidismo, Hiperparatiroidismo Secundario) y bajo Índice de Masa Corporal (IMC.)<sup>3</sup>. Sin embargo, y como consecuencia de la disminución de estrógenos, las mujeres en edad madura conforman la población más frecuente de Osteoporosis Primaria denominada Postmenopáusica<sup>4</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2.) es una de las enfermedades crónicas más común en las mujeres posmenopáusicas. La Neuropatía y Retinopatía Diabética serían dos de las causas de las frecuentes caídas y fracturas que sufren estas pacientes, pero no darían una explicación a la baja calidad ósea que presentan<sup>5</sup>. No obstante, son conocidos los efectos adversos, que causan en el metabolismo óseo las drogas antidiabéticas como las Tiazolidindionas<sup>6,7</sup>. Además de las clásicas complicaciones a nivel vascular, que presentan las mujeres con diagnóstico de DM2, su relación con la Osteoporosis está en constante estudio.

Algunos de ellos sugieren una asociación entre la DM2 y la fragilidad del hueso, como consecuencia de la acumulación de los Productos Finales de Glicación (AGEs.) en varios tejidos, incluyendo el óseo<sup>8,9</sup>. Otros trabajos, documentan una interrelación Diabetes-Osteoporosis, en la que están involucrados los Adipocitos y Osteoblastos, productores de Adiponectina y Osteocalcina respectivamente, los que afectan el metabolismo de la glucosa, como así también el metabolismo óseo<sup>10-12</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS.), en el año 1994 propuso criterios diagnósticos de Osteoporosis mediante la medición de la Densidad Mineral Ósea (DMO.), con técnicas tales como la Densitometría Radiológica Dual (DXA.)<sup>13</sup>. Sin embargo, este procedimiento posee una alta especificidad pero una baja sensibilidad, por lo que no permite evaluar por sí mismo, el riesgo de fracturas antes de la instauración de la osteoporosis<sup>14</sup>. En el caso de la DM2, se observa un incremento en el riesgo de presentar fractura de cadera en estas pacientes, aún con DMO normales o elevadas, por lo que dicha determinación no reflejaría, en muchos casos, la fragilidad ósea<sup>15-17</sup>.

El remodelado óseo es el mecanismo desarrollado en los huesos, donde los procesos de formación y resorción ocurren de manera continua<sup>17</sup>. Los biomarcadores aportan el conocimiento sobre el estado del remodelado óseo y evidencian los cambios en sus concentraciones antes de observarse modificaciones en la densidad mineral del hueso<sup>18</sup>. Esto posibilita una reducción en costos y evita los frecuentes monitoreos de la DMO a través de DXA<sup>19</sup>. La utilidad de los biomarcadores radi-

ca en ser medidas por técnicas no invasivas, que brindan la posibilidad de entender la patogénesis de la osteoporosis, como así también, evaluar eficacia en el tratamiento, aportando información complementaria a la DMO<sup>20,21</sup>.

El denominado Procolágeno Tipo I contiene un extremo aminoterminal y un extremo carboxiterminal, y es clivado por enzimas específicas en la conversión del Procolágeno a Colágeno Tipo I, que constituye el 90% de las proteínas del hueso. El extremo aminoterminal es el llamado Propéptido Aminoterminal del Procolágeno tipo I (P1NP), que se encuentra en circulación<sup>22,23</sup>. La medición del P1NP constituye una determinación útil en el seguimiento de mujeres postmenopáusicas, ya que posee una alta reproducibilidad analítica y generalmente presenta una baja variabilidad intra e interindividual<sup>20</sup>.

El P1NP fue recomendado por la International Osteoporosis Foundation (IOF.), la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC.) en el año 2011 y por la National Bone Health Alliance (NBHA.) en el año 2012, como un marcador de formación de elección y como analito de referencia en estudios clínicos<sup>18,24</sup>.

El objetivo del trabajo fue evaluar la utilidad clínica de los niveles de P1NP como indicador de la deposición del Colágeno tipo I y de los procesos dinámicos en el remodelado óseo en mujeres diabéticas Tipo 2 postmenopáusicas.

## Materiales y Métodos

### Diseño experimental y población:

El estudio fue transversal y se realizó en el Hospital Privado Universitario de Córdoba – Argentina, previa aprobación por parte del Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud (CIEIS) de la institución. Todas las mujeres incluidas en el presente estudio, fueron pacientes posmenopáusicas que concurren al Servicio de Diabetes y Clínica médica del Hospital Privado universitario de Córdoba durante el período 2015-2016, a quienes se les solicitó densitometría ósea como control y laboratorio completo como pesquisa, por ser grupo de riesgo para osteoporosis o riesgo de fractura. Las determinaciones realizadas fueron: Creatinina, Calcio Total e Iónico, Fósforo, 25 Hidroxi Vitamina D, Hormona Paratiroidea (PTH), Hemoglobina Glicada (HbA1c), proteinuria y determinación del P1NP.

Se evaluaron mujeres mayores de 50 años, postmenopáusicas con al menos 1 año de amenorrea, no diabéticas y diabéticas Tipo 2, diagnosticadas con criterios de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD.). Se excluyeron a todas las mujeres postmenopáusicas Diabéticas Tipo 2, con hemoglobina glicada mayor a 8.5%, sin uso de medicación hipoglucemiante, medicadas con Tiazolidindionas o Diabéticas Tipo 1, mujeres con índice de masa muscular menor a 21 kg/m<sup>2</sup>, mujeres postmenopáusicas con enfermedades óseas metabólicas, mieloma o enfermedad neoplásica ósea, mujeres con niveles de creatinina sérica superior a 1,50 mg/dL, mujeres postmenopáusicas en tratamiento con Alendronatos.

Se definieron 2 grupos de mujeres posmenopáusicas: un grupo control de pacientes No Diabéticas y un grupo de mujeres diagnosticadas con Diabetes Tipo 2.

### Determinación de P1NP:

Se determinó el P1NP en todos los grupos de mujeres posmenopáusicas por electroquimioluminiscencia (ECLIA), usando el Propéptido aminoterminal del Procolágeno Total de Tipo1 (tP1NP), inmunoensayo sandwich con dos anticuerpos monoclonales, en un Equipo Elecsys 2010® (Roche Diagnostics, Germany). Las muestras se procesaron incubándolas con anticuerpos monoclonales marcados con biotina P1NP-específicos. Después de la adición de micropartículas de estreptavidina marcadas y un anticuerpo específico de P1NP monoclonal marcado con complejo de rutenio (Tris [2,2-bipyridil] rutenio (II)-complejo [Ru (BYP) 32 +]), se forma un complejo sándwich y unido a la fase sólida (micropartículas), debido a la interacción de biotina y estreptavidina. El voltaje aplicado al electrodo causa transferencia de electrones y la emisión quimioluminiscente del complejo de rutenio, cuya señal fue medida luminométricamente a través de un fotomultiplicador.

### Densitometría Ósea:

La DMO se midió por densitometría radiológica dual, también llamada radioabsorciometría de doble energía (DXA), utilizando dosis bajas de rayos X. Los resultados fueron expresados según la medida T-Score, teniendo en cuenta los criterios diagnósticos de la OMS que define Osteopenia con un valor T-score entre -1 y -2,5 y Osteoporosis a una puntuación T-score menor a -2,5.

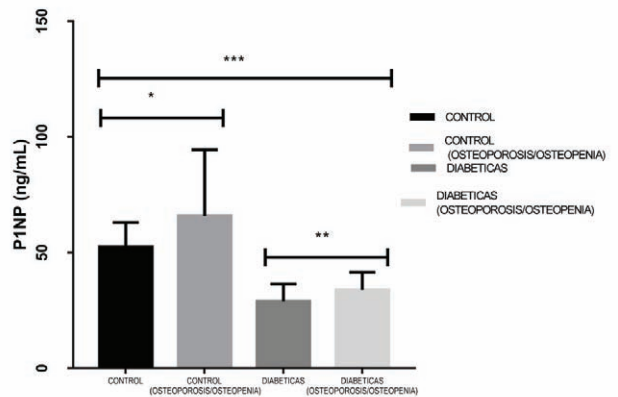
Las determinaciones de Creatinina se realizaron por Jaffé cinético, calcio total, fósforo y proteinuria por método espectrofotométrico en un autoanalizador MODULAR P de ROCHE®, calcio iónico por electrodo ion-selectivo en autoanalizador de gases Cobas B 121 ROCHE®. La PTH y Vitamina D Total fueron medidas usando ECLIA en Elecsys 2010 ROCHE®. La Hemoglobina Glicada se midió por método cromatográfico de Alta Resolución (HPLC) en un instrumento VARIANT II BIORAD®.

Todos los parámetros analizados fueron controlados con Control de Calidad Interno (CCI) comercial y Control de Calidad Externo (CCE), RIQAS, Reino Unido.

### Análisis de datos:

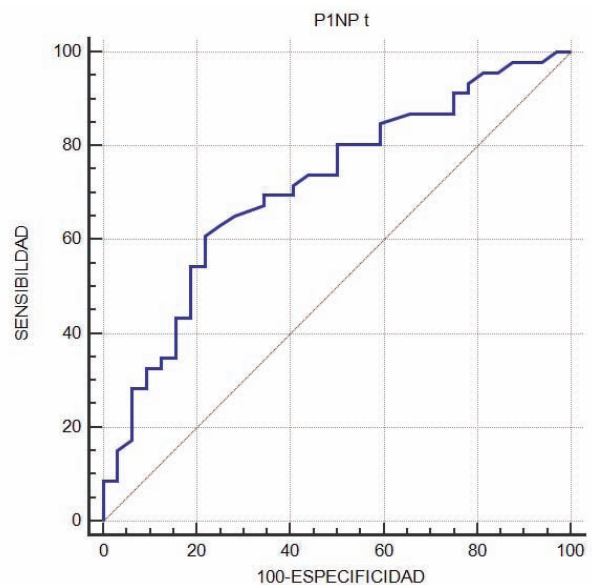
El análisis estadístico se realizó utilizando el programa MEDCALC® y GraphPad Prism 7® para sistema Windows. La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue realizada para evaluar normalidad. Se expresó el valor de las variables mediante la media y desviación estándar para variables paramétricas, mientras que se empleó mediana y percentilos para variables no paramétricas. Se emplearon el test-t de Student y el ANOVA para comparar diferencias de medias. Se definió el nivel de significación en 0,05. Se utilizaron curvas de *Receiver Operator Curve (ROC)* para evaluar desempeño diagnóstico.

**Figura 1.** Concentración de P1NP en el grupo de mujeres postmenopáusicas control y en el grupo de mujeres postmenopáusicas con diabetes.



► (\*) p<0.001, (\*\*) p<0.001, (\*\*\*) p<0.0001 (t-Student). P1NP: Propéptido N-Terminal del Procolágeno Tipo 1

**Figura 2.** Curva ROC para la determinación de P1NP en mujeres posmenopáusicas no diabéticas y mujeres posmenopáusicas con DM2.



► ROC: Receiver Operator Curve. P1NP: Propéptido N-Terminal del Procolágeno Tipo 1. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

### Resultados

La población evaluada en el estudio fue de 104 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión. El grupo control se conformó con 48 mujeres (46,2 %) con 64 ± 10 años, mientras que el grupo de mujeres diabéticas fue integrado por 56 mujeres (53,8 %) con 63 ± 8 años. Las pacientes con DM2 fueron divididas según el valor de T-Score: con alteraciones en el metabolismo óseo T-Score ≤ -1,0; formado por 27 mujeres (26,0 %) y otro grupo, sin alteraciones con 29 mujeres (27,9 %) con un T score > -1,0. El grupo control fue

Tabla I. Características demográficas y parámetros bioquímicos de los grupos.

	CONTROLES	DIABÉTICAS	p-valor
N =	48	56	
Edad (Años)	64 ± 10	63 ± 8	0,57
P1NP (ng/mL)	62,8 ± 25,8	31,4 ± 7,8	< 0,0001
PTH (pg/mL)	50,2 ± 19,9	47,5 ± 21,4	0,51
VITAMINA D (ng/mL)	22,1 ± 12,9	21,5 ± 11,8	0,18
FOSFORO (mg/dL)	3,2 ± 0,8	3,5 ± 0,6	< 0,04
CALCIO (mg/dL)	9,0 ± 2,0	8,7 ± 0,7	0,71
CALCIO IÓNICO (mmol/L)	1,09 ± 0,27	1,07 ± 0,03	0,61
CALCIO/CREATININA	0,19 ± 0,13	0,26 ± 0,07	< 0,007
PROTEINAS/CREATININA	0,10 ± 0,13	0,14 ± 0,17	0,51
HbA1c (%)	N-A	6,5 ± 1,3	n-a

► P1NP: Propéptido N-Terminal del Procolágeno Tipo 1. PTH: Hormona Paratiroidea. HbA1c: Hemoglobina Glicada.

dividido de la misma manera, donde se definieron 2 subgrupos: con alteraciones en el metabolismo óseo, formado por 20 mujeres (19,2%) y otro grupo, sin alteraciones con 28 mujeres (26,9%) con un T score > > -1,0.

Las características clínicas y los marcadores bioquímicos de la población de las pacientes evaluadas se expresan en la tabla I. Las concentraciones del P1NP en el grupo de mujeres con DM2, así como, los valores del grupo control se muestran en figura 1. Se observaron concentraciones de P1NP en el grupo con alteraciones en el remodelado óseo, superiores en comparación al grupo sin alteraciones. ( $p < 0,001$ ). En este sentido, los niveles de P1NP en el grupo control fueron superiores respecto a los niveles observados en el grupo de mujeres diabéticas. ( $62,8 \pm 25,8$  vs  $31,4 \pm 7,8$ ) ng/ml,  $p < 0,0001$ . La diferencia entre los controles de ambos grupos (Control vs Alteraciones remodelado óseo) fue significativa ( $13,4 \pm 5,9$ ) ng/ml ( $p < 0,03$ ) y en el grupo de Diabéticas, se observó con una diferencia significativa de  $5,0 \pm 2,0$  ng/ml ( $p < 0,02$ ).

La PTH y la 25 hidroxil vitamina D en ambos grupos y subgrupos no presentaron diferencias significativas ( $p = 0,51$  y  $p = 0,18$ ; respectivamente). Los valores de HbA1c en el grupo de diabéticas fueron  $6,3 \pm 1,1$  % y no se observó correlación con el P1NP ( $r = 0,15$   $p = 0,59$ ).

Se realizó una curva ROC tomando los niveles de P1NP en la población estudiada, considerando el *gold* estándar a la densitometría ósea (Figura 2). El área bajo la curva fue de 0,79 (0,66 - 0,89),  $p < 0,0001$ , Sensibilidad: 76,0 %, Especificidad: 82,4 %. El valor de corte seleccionado para P1NP por criterio de Youden es 36,5 ng/ml. Se calcularon los valores predictivos negativos y positivos: VPP 83,3 % y VPN 68,5 %, como los *likelihood ratio* o razón de verosimilitud: LR (+) 4.81 y LR (-) 0.68. El desempeño de la determinación de PTH fue menor al P1NP. El área bajo la curva fue de 0,56 (0,45 - 0,67),  $p < 0,034$ , Sensibilidad: 51,1 %, Especificidad: 70,6 %. El valor de corte seleccionado para PTH por criterio de Youden es 45,0 pg/ml.

## Discusión

Los resultados obtenidos en el estudio sugieren la utilidad del P1NP como marcador de alteraciones en el remodelado óseo y una herramienta complementaria en el diagnóstico de patologías como la osteoporosis/osteopenia en pacientes con DM2, con alta probabilidad de presentarlas.

En la población estudiada, se determinaron los valores de 25 hidroxil vitamina D en ambos grupos. No se observaron diferencias significativas entre los grupos control y los grupos de mujeres diabéticas, en consecuencia, las variaciones observadas en la concentración de P1NP no estarían relacionadas con los niveles de la 25 hidroxil vitamina D.

Del mismo modo, las mediciones de PTH, fósforo y calcio excluyeron, en todos los grupos, pacientes con alteraciones en el metabolismo mineral óseo o trastornos debidos a un Hiperparatiroidismo Secundario.

Tanto la hiperglucemia como la osteoporosis están relacionadas con un aumento de pérdida de calcio en la orina, evidenciada en la diferencia significativa que se halló entre el grupo de mujeres posmenopáusicas no diabéticas y el grupo de mujeres posmenopáusicas diabéticas. Sin embargo, la relación Calcio / Creatinina (Ca / Cr) es considerada un marcador de resorción óseo poco específico y está influenciado por la toma de calcio<sup>17</sup>.

Los valores de P1NP no se correlacionaron con los niveles de HbA1c, sin embargo, permitieron establecer en el grupo de mujeres diabéticas la condición de control y estabilidad de la patología. Otras investigaciones mostraron resultados disímiles, algunas encontraron una relación inversa del P1NP con respecto a los niveles de HbA1c en pacientes diabéticas, vinculando una disminución de la tasa de formación ósea con pacientes diabéticas no controladas, mientras otras no observaron relevancia en los valores de HbA1c, con respecto a la disminución de biomarcadores del remodelado óseo<sup>15, 17, 25</sup>. Los resultados encontrados de los niveles de P1NP en el grupo de pacientes No diabéticas Postmenopáusicas, superiores a los hallados en el grupo de

pacientes Diabéticas Postmenopáusicas, son consistentes con respecto a estudios previos, que muestran una disminución en la formación ósea en la DM2<sup>25</sup>. La concentración del P1NP del grupo de mujeres Diabéticas y No Diabéticas Postmenopáusicas con presencia de alteraciones en la DMO, se estableció con valores superiores del marcador P1NP en relación a las mujeres Diabéticas y no Diabéticas sin alteraciones de la DMO. Estudios previos documentaron este aumento de los valores de P1NP en mujeres postmenopáusicas No Diabéticas con trastornos óseos, que conllevarían una alteración en el recambio óseo, en comparación a controles sin alteraciones. No obstante, no se encontraron estudios anteriores, en los que se estudiaran dos grupos de mujeres diabéticas.

En este trabajo también se observaron valores superiores de P1NP en el grupo de mujeres diabéticas Postmenopáusicas con alteraciones óseas, con respecto al grupo control de mujeres diabéticas sin disminución de la DMO. Es esto, lo que permite inferir que el P1NP conserva el mismo patrón de aumento, en relación a mujeres posmenopáusicas sin DM2 con alteraciones del remodelado óseo, como la osteoporosis / osteopenia.

La curva ROC para la determinación de P1NP evaluado en ambos grupos de estudio, mujeres posmenopáusicas y mujeres posmenopáusicas con DM2, obtuvo un área bajo la curva de 0,79 [0,66-0,89],  $p < 0,0001$ . Esto sugiere que los valores de P1NP podrían ser utilizados en la detección de cambios en la dinámica del remodelado óseo y por ende, establecer alteraciones relacionadas con osteoporosis / osteopenia en mujeres posmenopáusicas DM2. El marcador P1NP mostró un aceptable valor predictivo positivo.

Las anomalías estructurales en pacientes con DM2 valorada mediante la DMO medida por DXA, en muchos casos se presentó sin disminución en los *scores*, y en algunos casos inclusive aumentados<sup>26</sup>. En el presente trabajo, se utilizaron los valores de *T-score* por DXA para particionar en los grupos de interés y permitir que se definan los valores de P1NP en mujeres con remodelado óseo alterado. Se halló que los valores de P1NP se correlacionaron de forma inversa con la DMO.

La DM2 confiere un aumento del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas, que debería ser estudiado como una importante complicación. Además, la disminución de la formación y de marcadores como el P1NP ha sido encontrada en estos pacientes. Si bien, la medición de la DMO y su descenso son el mejor predictor del riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas, la paradoja de encontrar DMO normales con un gran número de fractura en la DM2, confiere la necesidad de más investigaciones al respecto. Es importante el enfoque de los estudios para seguir investigando esta problemática, como así también, la estandarización de procedimientos de medición, establecimiento de valores de referencia para evaluar el potencial beneficio del P1NP como biomarcador de formación en esta población.

Entre las limitaciones del estudio se puede mencionar

el tamaño de la muestra. Un número mayor de las mujeres estudiadas permitiría evaluar y discriminar los resultados obtenidos de P1NP en el grupo de mujeres con alteraciones en el remodelado óseo, diferenciando osteoporosis y osteopenia como condición precursora, aunque no obligatoria, de osteoporosis. No obstante, las muestras han sido cuidadosamente seleccionadas, obteniendo una muestra homogénea, que permitió una generalización de las mujeres mayores a 50 años posmenopáusicas y la DM2. También, se debe mencionar que los hallazgos del estudio presumen variabilidad analítica y biológica bajas, en los grupos estudiados.

La medición de P1NP puede ser útil para detectar situaciones de masa ósea baja y variaciones de recambio óseo; esto permitiría incrementar el rendimiento de la DXA, a partir de la información conjunta de ambas exploraciones en la evaluación de la osteoporosis, así como otros estados de enfermedad ósea de la postmenopausia en DM2.

### Referencias bibliográficas

1. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. Osteoporosis. Definición. Epidemiología. Osteoporosis Metab Miner. 2010;2(3):5-7.
2. Leboime A, Confavreux CB, Mehse N, Paccou J, David C, Roux C. Osteoporosis and mortality. Joint Bone Spine. 2010;77(2):107-112.
3. Jódar Gimeno E. Osteoporosis secundarias. Medicine. 2014; 11(60):3535-3544.
4. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2016; 374(3):254-262.
5. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. Calcified tissue international, 2009; 84(1):45-55.
6. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones as secondary osteoporosis. Curr Osteoporosis Rep. 2010;8(4):178-184.
7. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):134-142.
8. Yamagishi S, Maeda S, Matsui T, Ueda S, Fukami K, Okuda S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications. Biochim Biophys Acta. 2012;1820(5):663-671.
9. García-Martín A, Reyes-García R, García-Castro JM, Muñoz-Torres M. Diabetes y osteoporosis: acción de las hormonas gastrointestinales sobre el hueso. Rev Clin Esp. 2013; 213(6):293-297.
10. Kanazawa I, 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(2):265-273.
11. García-Martín A, Reyes-García R, Ávila-Rubio, Muñoz-

- Torres M. Osteocalcina: nexos de unión entre homeostasis ósea y metabolismo energético. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(5):260-263.
12. Kanazawa I. Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism. *World J Diabetes.* 2015;6(18):1345-1354.
  13. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994; 843:1-129.
  14. Rabenda V, Bruyère O, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and risk of fractures among patients receiving calcium with or without vitamin D supplementation: a meta-regression. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):893-901.
  15. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone markers in diabetes mellitus—a systematic review. *Bone.* 2016, 82:69-78.
  16. Yamaguchi T, Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus [Review]. *Endocr J.* 2011; 58(8):613-624.
  17. Starup-Linde J. Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4(21):1-17.
  18. Bauer D, Krege J, Lane N, Leary E, Libanati C, Miller P, et al. National bone health alliance bone turnover marker project: current practices and need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int.* 2012; 23(10):105-112.
  19. Cepelak I, Cvorišec D. Biochemical markers of bone remodeling—review. *Biochem Med.* 2009;19(1):17-35.
  20. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, Van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med.* 2013; 11:201-214
  21. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int.* 2009; 20(6):843-851
  22. Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (P1NP) in serum. *Clin Biochem.* 2012;45(12):920-927.
  23. Koivula MK, Richardson J, Leino A, Valleala H, Griffiths K, Barnes A, et al. Validation of an automated intact N-terminal propeptide of type I procollagen (P1NP) assay. *Clin Biochem.* 2010;43(18):1453-1457.
  24. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. For the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group: Markers of bone turnover for prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (2):391-420.
  25. Shu A, Yin MT, Stein E, Cremers S, Dworakowski E, Ives R, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2012; 23(2):635-641.
  26. Yamaguchi T. Bone fragility in type 2 diabetes mellitus. *World J Orthop.* 2010; 1(1): 3–9.