



Universidad de La Laguna

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Universidad de La Laguna

TESIS DOCTORAL

“Adipocinas en la Osteopatía del Paciente Alcohólico”

DIRECTORES

Dr. D. Emilio González Reimers

Dra. Dña. M. Candelaria Martín González

La Laguna, 2017

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Dr. D. Emilio González Reimers, catedrático de Medicina de la Universidad de La Laguna.

Certifica:

Que. Doña. Patricia Cabrera García, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral *Situación Inflamatoria en la Osteopatía del Paciente Alcohólico*.

Revisado el trabajo, estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado a tal efecto.

Para que así conste y surta a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado.

En La Laguna a de 2017.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Dra. Dña. Candelaria Martín González, doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de La Laguna.

Certifica:

Que. Doña. Patricia Cabrera García, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral *Situación Inflamatoria en la Osteopatía del Paciente Alcohólico*.

Revisado el trabajo, estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado a tal efecto.

Para que así conste y surta a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado.

En La Laguna a de 2017.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Emilio González Reimers, por su capacidad de transmitir pasión por la investigación y enseñar mucho más que medicina.

A la Dra. M. Candelaria Martín González, por el ánimo y por convencerme de que todo es posible.

A todos los compañeros del Servicio de Medicina Interna que me han ayudado en la recogida de datos a lo largo de estos años, especialmente a Lucía y Esther.

A los compañeros de Laboratorio y Medicina Nuclear, María José, Elisa, M. Ángeles y al Dr. Pedro Abreu, por su inestimable colaboración en la realización de esta tesis.

A mis amigos y familia, que tanto apoyo me han dado y que tanto tiempo les he robado, especialmente a mis padres y mi hermano que han creído y creen siempre en mí.

A Borja, por estar ahí y por hacerme reír ante cualquier circunstancia.

Y a Lucas, por acompañarme al final de este camino. Nos conoceremos pronto, hijo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

ÍNDICE

1. Introducción	
a. Definición y epidemiología del alcoholismo	2
b. Diagnóstico de alcoholismo	6
c. Consecuencias del consumo del alcohol	12
d. Generalidades del metabolismo óseo.....	21
e. Desarrollo esquelético normal y regulación de la formación/ resorción ósea.....	22
f. Factores modulares del remodelado óseo	31
g. Osteopatía del paciente alcohólico.....	34
h. Compartimentos corporales y alcohol	37
i. Tejido adiposo y alcohol.....	42
j. Adipocinas y metabolismo óseo.....	57
2. Objetivos.....	63
3. Material y métodos	64
4. Resultados	70
5. Discusión	206
6. Conclusiones.....	226
7. Bibliografía	227

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

INTRODUCCIÓN

1. Definición y epidemiología del alcoholismo
2. Diagnóstico de alcoholismo
3. Consecuencias del consumo del alcohol
4. Generalidades del metabolismo óseo
 - a. Desarrollo esquelético normal y regulación de la formación/ resorción ósea.
 - b. Factores modulares del remodelado óseo
5. Osteopatía del paciente alcohólico
6. Compartimentos corporales y alcohol
7. Tejido adiposo y alcohol
8. Adipocinas y metabolismo óseo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

a) Definición y epidemiología del alcoholismo

Magnus Huss (1849) acuñó por primera vez el término alcoholismo, desde entonces y hasta 1940, este término hacía referencia a las consecuencias físicas del consumo masivo y prolongado. Fue sustituido por otro concepto más estricto que entendía el alcoholismo como una enfermedad, la cual se caracterizaba por la pérdida de control sobre la bebida, teniendo una evolución progresiva previsible. Jellinek et al. (1960) y otros autores, hicieron referencia a este término para designar el consumo de alcohol que provoca cualquier tipo de daño físico, psicológico, individual o social. Estos mismos autores, subdividieron el alcoholismo en una serie de “especies” designadas con letras griegas. Años antes, en 1952 la Organización Mundial de la Salud elaboró su definición de alcoholismo como “todo daño orgánico o psíquico derivado del consumo de etanol”, sin embargo se indica que es necesario aclarar la diferencia entre abuso de alcohol, dependencia y alcoholismo.

- El *abuso de alcohol*, es definido como la necesidad de consumo para el desarrollo de cualquier tipo de actividad independientemente de las consecuencias derivadas de tal consumo.
- Por el contrario, la *dependencia alcohólica*, se refiere a la presencia de signos físicos debido al consumo o abstinencia de la sustancia.
- Y por último, el *alcoholismo* se define como la dependencia del consumo de alcohol en cantidad suficiente para producir problemas de cualquier índole (familiares, laborales, físicos o legales).

El Sistema de Información Global en Alcohol y Salud (GISAH) de la OMS, constituye una herramienta fundamental para asesorar y monitorizar todos los aspectos relacionados con el consumo de alcohol, desde la tasa de consumo, a las enfermedades o daños físicos producidos por la ingesta de este tóxico. Mediante este sistema, se ha estimado que aproximadamente 3,3 millones de personas en el mundo fallecen anualmente a causa de las consecuencias derivadas del consumo de alcohol. En 2010, la ingesta de etanol a nivel mundial fue de 6,2 litros de alcohol puro por persona en mayores de 15 años (Figura 1).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

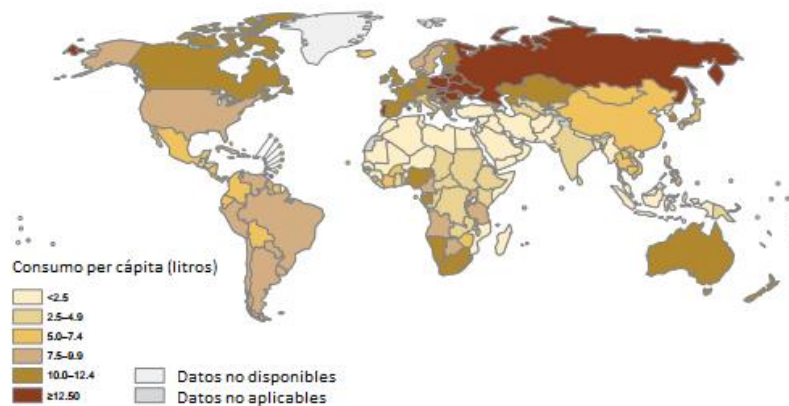


Figura 1. Distribución de consumo de alcohol per cápita en > 15 años (año 2010). Modificado de WHO. Global status report on alcohol and health 2014.

En 2014, Poznyak, elaboró el último Informe Mundial de la Situación sobre Alcohol y Salud de la Organización Mundial de la Salud. Este documento informaba que el 85% de los españoles mayores de 15 años consumía bebidas alcohólicas. Cuando se comparaban estos datos con el consumo medio mundial, el consumo medio de España era muy elevado, con una media de 21.6 litros los hombres y 10.6 litros las mujeres (Figura 2).

Consumo de Alcohol Total per cápita (> 15 años) en litros de alcohol puro, 2010	
Hombres (>15 años)	21,6
Mujeres (> 15 años)	10,6
Ambos sexos (> 15 años)	16,4

Figura 2. Distribución de consumo de alcohol por sexos en España per cápita en > 15 años (año 2010). Modificado de WHO. Global status report on alcohol and health 2014.

El consumo de alcohol se inicia en nuestro país a una media de 13,7 años. Las Encuestas Estatales sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES), dirigidas a estudiantes de 14 a 18 años, realizadas en el año 2008 por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de Drogas (DGPNSD), señalan que el alcohol sigue siendo la sustancia más consumida entre los jóvenes de estas edades. Un 81,2% de los jóvenes declara haberlo consumido alguna vez en la vida, un 72,9% durante los

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

doce meses previos a la encuesta, un 58,5% durante los treinta días previos a la misma, y 29,1% haberse emborrachado en los últimos 30 días.

El consumo principal en España de alcohol, se realiza en forma de vino. Dentro de la terminología anglosajona se considera a España como un país “húmedo” (Room et al., 2000), donde el consumo de alcohol está integrado en la vida diaria y las bebidas alcohólicas son fácilmente accesibles, siendo la abstinencia infrecuente. Sin embargo, en los últimos años se observado una tendencia al alza a favor del consumo de cerveza y descenso de la ingesta de vino (Figura 3).

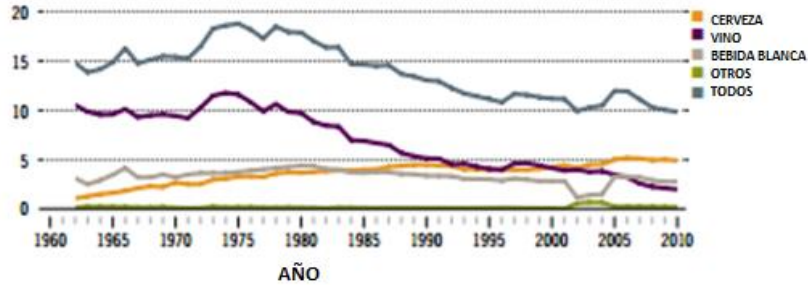


Figura 3. Tipo de alcohol consumido en España (1960-2010).
Modificado de WHO. Global status report on alcohol and health 2014.

La prevalencia, en general, es superior en hombres, aunque Calafat et al. (2007) describe un mayor consumo por parte de mujeres jóvenes, entre quienes el alcohol es mucho más lesivo a igualdad de cantidad ingerida (Epstein et al., 2007; Mancinelli et al., 2009). Además, el periodo de mortalidad para hombres alcohólicos, suele estar comprendido entre los 35-64 años, mientras que para las mujeres este periodo es anterior (Bosetti et al., 2007).

En Canarias, varios estudios publicados encuentran que la ingesta de bebidas alcohólicas es más frecuente en zonas rurales, con una prevalencia de un 65% (Santolaria et al., 1997) y de 81% (Tejera et al., 1991), consumiendo más de 80 gramos de alcohol al día el 33% de los hombres del estudio. Jarque-López et al. (2001), describe que el 10% de ingresos hospitalarios durante 2 años fueron derivados de complicaciones debidas a la ingesta de alcohol.

Las expectativas de consumo de alcohol para 2025 según la OMS, prevén un incremento en al menos el 50% de las regiones analizadas en el mencionado informe. El mayor incremento se estima recaiga en la población de la región del

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Pacífico, como China, con aumento del consumo de etanol de 1,5 litros. También se espera un incremento de la tasa en América y el sudeste asiático. En la zona del Mediterráneo y África, no se estima un incremento del consumo, sin embargo, en Europa aunque se prevé una disminución del consumo de 0.6 litros per cápita, continuará constituyendo una de las principales regiones de mayor consumo (Figura 4).

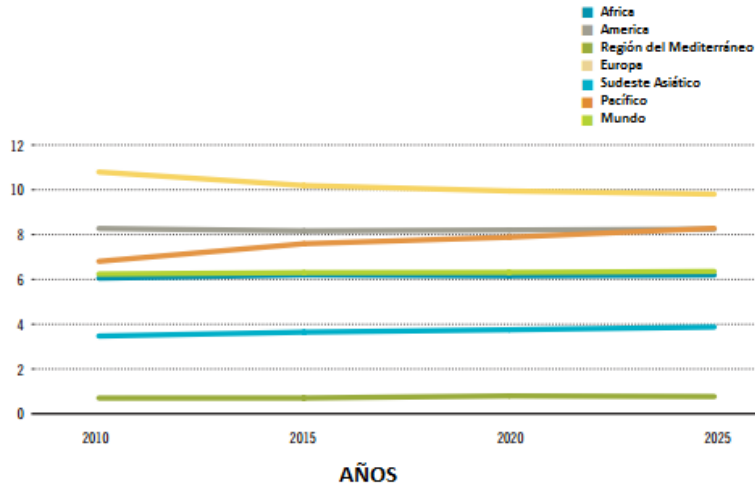


Figura 4. Expectativa de consumo de alcohol por regiones en 2025. Modificado de WHO. Global status report on alcohol and health 2014.

El entorno socioeconómico además modula buena parte de la conducta y patología final del paciente alcohólico. Entre estos aspectos estudiados, destaca la importancia que tiene la ruptura de lazos familiares y sociales (Foran H.M. y O'Leary K.D., 2008; Herttua et al., 2011), la pérdida de poder adquisitivo, traumatismos y/o accidentes de tráfico (González-Reimers et al., 2011; Razvodovsky Y.E., 2012) e irregularidades en los hábitos alimenticios (Santolaria et al., 2000).

Estos aspectos, convierten el alcoholismo en una patología que implica el abordaje no sólo desde el punto de vista médico, sino social y como hemos visto una importante causa de mortalidad a nivel mundial, lo que la convierte en un problema sanitario de vital importancia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 917557	Código de verificación: F4kl5eYe
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

b) Diagnóstico de alcoholismo

El alcoholismo está incluido en el capítulo *V de la Clasificación Internacional de Enfermedades No. 10 (CIE-10)*, formando parte de una categoría denominada “Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicótropas”

Los criterios para identificar el síndrome de dependencia del alcohol o alcoholismo, a partir del CIE-10, son los siguientes:

- Deseo intenso o compulsivo de consumir alcohol.
- Disminución de la capacidad para controlar el consumo de alcohol, unas veces para controlar el inicio del consumo y otras para poder terminarlo o para controlar la cantidad consumida.
- Síndrome de abstinencia cuando el consumo de alcohol se reduzca o cese.
- Tolerancia, de tal manera que se requiere un aumento progresivo de la dosis de alcohol para conseguir los mismos efectos que originalmente producían dosis más bajas
- Abandono progresivo de otras fuentes de placer o diversiones, a causa del consumo de alcohol, aumento del tiempo necesario para obtener o ingerir el alcohol o para recuperarse de sus efectos.
- Persistencia en el consumo de alcohol a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales.

Se necesitan al menos tres de los ítems durante más de un mes, o aparecer de forma simultánea si el periodo es menor de un mes.

El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM*) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría define unos criterios para diferenciar entre abuso y dependencia del alcohol.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Criterios Diagnóstico para el Abuso del Alcohol (DSM-IV):

Un patrón desadaptativo de abuso de alcohol que conlleve un deterioro o malestar clínicamente significativos, manifestado por uno (o más) de los siguientes, durante un período de 12 meses:

- * Consumo recurrente de alcohol, que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa (por ejemplo, ausencias repetidas o pobre rendimiento laboral relacionados con el consumo de la sustancia; ausencias relacionada con la sustancia, suspensiones o expulsiones de la escuela; descuido de los niños o de las obligaciones del hogar).
- * Consumo recurrente del alcohol en situaciones en las que hacerlo es físicamente peligroso (por ejemplo, conducir un automóvil o accionar una máquina bajo los efectos de la sustancia).
- * Problemas legales repetidos relacionados con el alcohol (por ejemplo, arrestos por comportamiento escandaloso debido al alcohol).
- * Consumo continuado del alcohol, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos del alcohol (por ejemplo, discusiones con la esposa acerca de las consecuencias de la intoxicación, o violencia física).

Criterios Diagnóstico para la Dependencia del Alcohol (DSM-IV):

Un patrón desadaptativo de consumo de alcohol que conlleve un deterioro o malestar clínicamente significativos, manifestado por tres (o más) de los siguientes 7 criterios, que ocurran en cualquier momento, de un período continuado de 12 meses:

1. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes:
 - a) Necesidad de cantidades marcadamente crecientes de alcohol para conseguir la intoxicación o el efecto deseado
 - b) Efecto marcadamente disminuido con el consumo continuado de las mismas cantidades de alcohol

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

2. Síndrome de abstinencia

3. El alcohol es frecuentemente ingerido en cantidades mayores o durante un período más prolongado de lo que inicialmente se pretendía

4. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de alcohol

5. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención del alcohol, en el consumo del alcohol o en la recuperación de los efectos del mismo

6. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo del alcohol

7. Se continúa ingiriendo alcohol a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que son causados o exacerbados por el consumo del alcohol (p. ej., ingesta continuada de alcohol a pesar de que empeora una úlcera)

Para la detección de los casos de alcoholismo se han desarrollado varios cuestionarios. Los más utilizados son el cuestionario CAGE (acrónimo formado por las preguntas que lo componen) (Mayfield D, 1974) y el test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) (Saunders JB, 1993):

En el cuestionario CAGE (≥ 2 afirmaciones en pacientes con problemas con alcohol se considera positivo):

- ¿Ha sentido la necesidad de reducir la cantidad de alcohol que consume?
- ¿Le han criticado por su consumo de alcohol?
- ¿Ha tenido sentimientos de culpabilidad en relación con el consumo?
- ¿Ha tenido necesidad de consumir alcohol alguna vez al despertarse para calmar los nervios o la resaca?

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Dos respuestas afirmativas hacen que el resultado del test sea positivo (sensibilidad del 53% en los grandes bebedores y de un 77% en pacientes con dependencia al alcohol, con especificidad igual o superior al 80%).

Otro de estos test es el *AUDIT*, un cuestionario basado en 10 preguntas donde una puntuación igual o superior a 8 identifica a consumidores tóxicos de alcohol y a aquellos con problemas relacionados con el alcoholismo con una sensibilidad que oscila entre el 50-90% y una especificidad del 80% (Reinert y Allen, 2007).

1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?

- Nunca.
- Una o menos al mes.
- De 2 a 4 veces al mes.
- De 2 a 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?

- 1 ó 2.
- 3 ó 4.
- 5 ó 6.
- De 7 a 9.
- 10 o más.

3. ¿Con qué frecuencia consume 6 o más bebidas en una misma ocasión?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

4. ¿Con qué frecuencia en el último año ha sido incapaz de parar de beber una vez que ha empezado?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

5. ¿Con qué frecuencia en el último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

6. ¿Con qué frecuencia en el último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

7. ¿Con qué frecuencia en el último año ha sentido remordimiento o culpabilidad tras haber bebido?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

8. ¿Con qué frecuencia en el último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

9. ¿Usted o alguna persona han resultado heridos porque usted había bebido?

- No.
- Sí, pero no en el último año.
- Sí, en el último año.

10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido el abandono del consumo de alcohol?

- No.
- Sí, pero no en el último año.
- Sí, en el último año.

Las preguntas de la 1 a la 8 puntúan de 0 a 4 puntos; las cuestiones 9 y 10 puntúan 0, 2 ó 4 puntos. Una puntuación de 8 o más en el test indica consumo peligroso o de riesgo de alcohol.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

c) Consecuencias del consumo del alcohol

En 2012, el 5,9% de las muertes a nivel mundial se atribuyeron al consumo de alcohol. De ese 5,9% destacaban las enfermedades cardiovasculares (33,4%), accidentes (17,1%), patologías gastrointestinales (16,2%) y cánceres (12,5%), como las principales etiologías responsables (Figura 5).

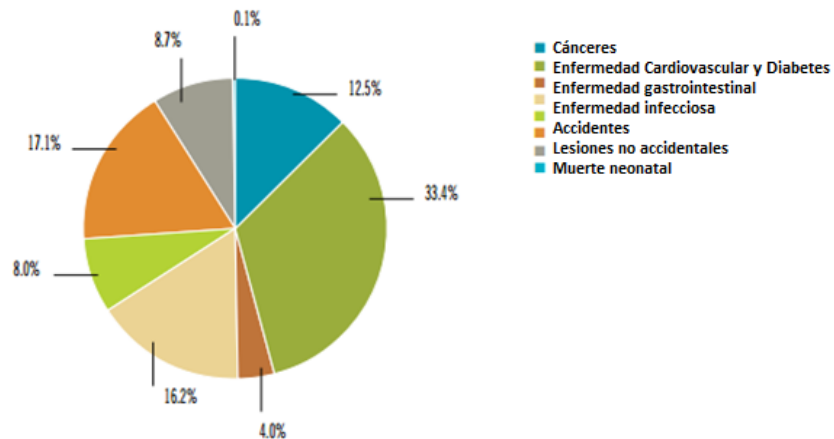


Figura 5. Distribución de patologías asociadas a mortalidad por consumo de alcohol. Modificado de WHO. Global status report on alcohol and health 2014.

Ese mismo año, se estimaron cerca de 3,3 millones de muertes a nivel mundial causadas por el consumo de alcohol. Esto corresponde a un 5,9% de la mortalidad por todas las causas o dicho de otra de manera, uno de cada 20 fallecimientos se debe al consumo de alcohol.

En España se estima que aproximadamente el 14,2% de las cirrosis en varones (3,9% en mujeres), se deben al consumo de alcohol, mientras que los accidentes de tráfico, presentan una tasa de mortalidad atribuible a la ingesta de etanol del 7,6% para hombres y del 1,8% en mujeres.

Las principales consecuencias del consumo de alcohol se ven moduladas por los siguientes factores:

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Edad. Como se ha comentado el consumo de alcohol se inicia cada vez a edades más tempranas. Se ha estudiado la relación entre edad, consumo de alcohol y mortalidad asociada a dicho consumo, encontrando que el rango de edad en torno a los 15 es el que presenta mayor riesgo de mortalidad asociado al consumo de alcohol y descendiendo dicha asociación cuando se evalúan individuos de más de 60 años de edad.
- Sexo. De ese porcentaje total del 5,9% que se comentaba como muertes atribuibles al alcohol. Si se realiza un análisis por sexos, los hombres presentarían una mortalidad asociada al consumo de etanol del 7,6%, superior a la media, mientras que las mujeres sólo alcanzaría el 4%. Esta diferencia entre sexos, es un indicador de los consumos alternativos entre hombres y mujeres, tanto en cantidad de consumo como en el tipo de bebida (referidos a los gramos de alcohol puro) consumida.
- Estatus socio-económico. El cual puede modificar los patrones de consumo de alcohol, ya que entornos sociales económicamente favorables, predisponen a un mayor consumo y a la aparición de comorbilidades asociadas.

La Figura 6, muestra la relación entre el consumo de alcohol y la mortalidad asociada al mismo cuando se analizan diferentes patologías.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

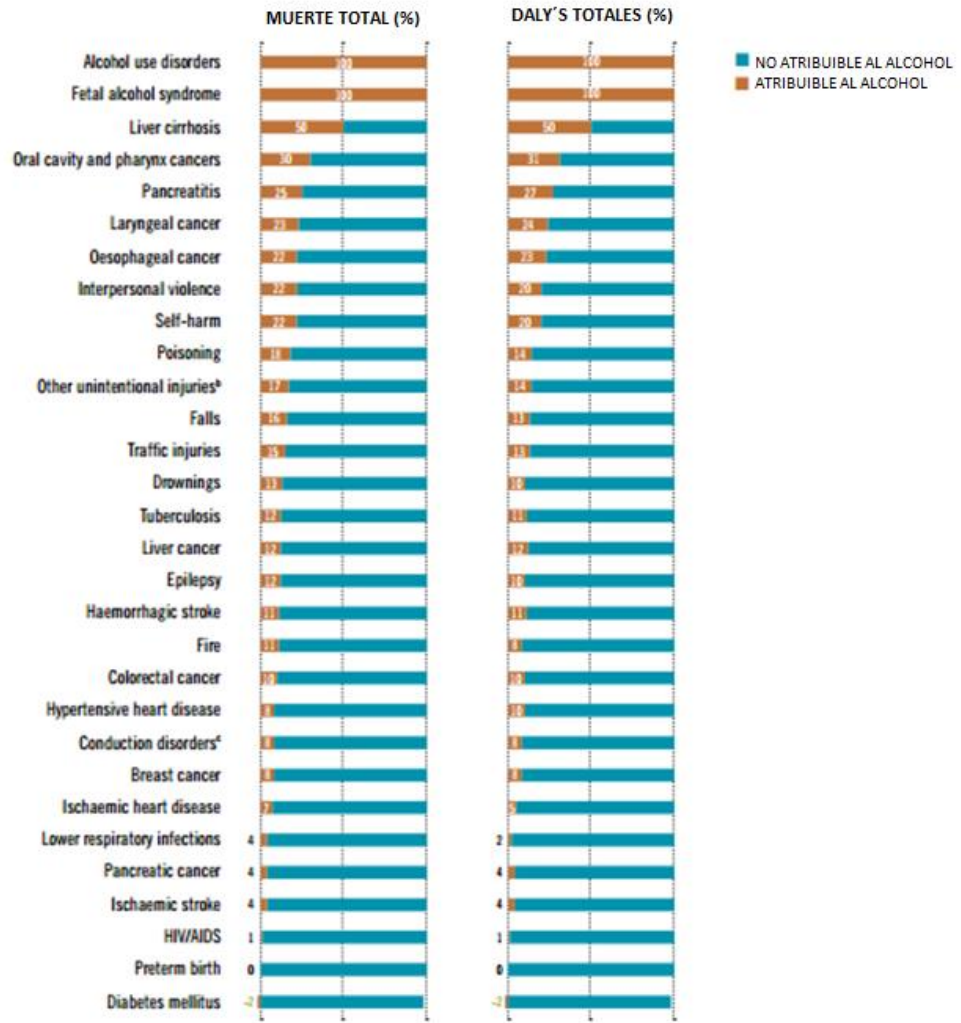


Figura 6. Causas de muerte y asociación con el consumo de alcohol. Modificado de WHO. Global status report on alcohol and health 2014.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Dentro de las principales complicaciones sistémicas derivadas del consumo de alcohol, debemos destacar:

1. Alteraciones hepáticas.

Las alteraciones hepáticas descritas en relación con el consumo del alcohol son múltiples. Por ejemplo, Baraona et al. (1975), el consumo crónico de alcohol con la esteatosis hepática. Lieber et al. (1975) establece la relación del etilismo crónico con la presencia de hepatitis aguda alcohólica y cirrosis hepática. Se ha establecido que el tiempo de consumo, como la cantidad de etanol ingerido presentan una relación directa con el desarrollo de cirrosis hepática (Bruha et al., 2012; Prakash and Nelson, 2002). Además, Bunout et al. (1983), demostraron que un consumo de más de diez años de 60-80 gramos del alcohol/día en hombres y 20-40 gramos del alcohol/día en mujeres puede desencadenar en enfermedad hepática, y que además, tras 15-30 años, el 20-30% de los alcohólicos desarrollan cirrosis hepática. Por último, Becker et al. (1996) establece que el riesgo de desarrollo de alteraciones hepáticas es dosis dependiente, con mayor predisposición en mujeres.

El origen de la hepatopatía alcohólica es debido a las alteraciones metabólicas que tienen lugar durante el proceso de metabolización del alcohol, donde se producen daño directo sobre el hepatocito, lo que a su vez, desencadena deterioro de la función hepática. Pueden distinguirse varias fases: inicialmente aparece la esteatosis hepática, seguido de hepatitis alcohólica y finalmente cirrosis hepática.

A su vez, las principales complicaciones de la cirrosis hepática son:

- Hipertensión portal. Definida como la elevación del gradiente de presión enclavada postsinusoidal por encima de 5 mm Hg con respecto a la presión libre. Son múltiples los mecanismos involucrados, entre ellos cabe destacar el aumento de las resistencias intrahepáticas y el incremento del flujo sanguíneo esplácnico. El hiperesplenismo secundario cursa con pancitopenia, afectándose especialmente el recuento plaquetario.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Hemorragia digestiva alta. Suele ser secundaria a la rotura varices esofágicas.
- Ascitis. Fruto del incremento de las resistencias intrahepáticas, lo cual genera a su vez un incremento de la presión portal, puede producirse acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Además, la hipoalbuminemia típica de estos pacientes colabora en disminuir la presión oncótica y permitir un mayor escape de líquido a dicha cavidad. En ocasiones, y debido a la translocación bacteriana desde la luz intestinal al peritoneo, se producen infecciones de líquidos ascítico, también denominadas peritonitis bacteriana espontánea (PBE).
- Encefalopatía hepática. Se debe a la incapacidad del hígado de transformar el amonio en urea. Dicho acúmulo de amonio es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y producir alteraciones en el estado mental y en el funcionamiento cognitivo.

2. Alteraciones gastrointestinales

Múltiples autores han relacionado en consumo de alcohol con un aumento de la permeabilidad intestinal (Rao, 1998; Atkinson y Rao, 2001). Este hecho, facilita la translocación de bacterias Gram negativas, que pueden alcanzar el hígado, generar sobrecrecimiento bacteriano y consecuentemente favorecer la aparición de sepsis (Guarner et al., 1997; Pardo et al., 2000).

Asimismo, el consumo de alcohol puede provocar tanto, despeños diarreicos, como estreñimiento, por disminución de la motilidad intestinal, lo que favorece el paso de bacterias a la sangre (Bode y Bode, 2003).

Por último, el consumo de etanol puede producir gastritis alcohólica, que ocasiona epigastralgia, vómitos, úlcera péptica y síndrome de Mallory Weiss.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

3. Alteraciones pancreáticas

Según Gastard et al. (1973), el alcohol constituye la segunda causa de pancreatitis aguda y además, es responsable del 15-30% del total de pancreatitis. Se sabe que la incidencia de pancreatitis aguda está elevada hasta 3 veces más en pacientes alcohólicos que en la población general. Parece que la liberación de secretina y otras enzimas pancreáticas, producida por el efecto tóxico directo del etanol es el principal mecanismo responsable del desarrollo de esta entidad. Se postula que la liberación de dichas enzimas produce obstrucción del flujo por el conducto de Wirsung y sus ramas, produciendo inflamación aguda, espasmo del esfínter de Oddi, y aumento de la liberación de litostatina, que se encuentra elevada en el alcohólico así como en el paciente con déficit proteico (Sarles H, 1984).

Por otra parte, es frecuente la presencia de pancreatitis crónica en pacientes alcohólicos. En este caso, el mecanismo que la produce se debe a la presencia de inflamación crónica, fibrosis y destrucción progresiva del tejido. El deterioro de la célula α y β pancreática, produce alteraciones de secreción hormonal endocrina y exocrina, lo que conlleva la aparición de síntomas como dolor abdominal, malabsorción, esteatorrea y diabetes mellitus.

Por otra parte, estudios epidemiológicos han observado asociación entre los pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y el cáncer de páncreas (Zheng et al., 1993).

4. Alteraciones del sistema hematopoyético

Mediante dos mecanismos fundamentales. El primero ejerciendo daño directo sobre la médula ósea, con la consecuente tendencia a la pancitopenia y mielodisplasia, y por otra parte, fruto del hiperesplenismo que ocasiona trombocitopenia.

5. Alteraciones cardiovasculares

Suele ser habitual la aparición de taquiarritmias supraventriculares o ventriculares recurrentes, en pacientes alcohólicos sin insuficiencia cardíaca, en el denominado síndrome de “cardiotoxicidad alcohólica”. Otros autores, como Babor et al. (2016), han

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

definido las alteraciones cardíacas en el contexto de una entidad designada como “corazón de días de fiesta”, donde la arritmia más frecuente es la fibrilación auricular. Además, los individuos que consumen más de 90 gramos de alcohol al día durante más de cinco años tienen un incremento de hasta seis veces más en el riesgo de arteriopatía coronaria (Roerecke y Rehm, 2011), así como mayor riesgo de manifestar una miocardiopatía dilatada (hasta un 40%) de origen alcohólico (Iacovoni et al., 2010). Si el consumo de alcohol se prolonga, el pronóstico de estos pacientes empeora, ya que menos del 25% es capaz de sobrevivir a los 3 años. Se ha demostrado que la abstinencia, mejora la función ventricular y el pronóstico (Mølgaard et al., 1990; Piano, 2002).

6. Alteraciones óseas y musculares

Serán objeto de discusión más adelante al constituir el parámetro de análisis fundamental del presente trabajo.

7. Alteraciones del sistema nervioso

- La Polineuropatía alcohólica. Se postula que el etanol produce un efecto tóxico directo sobre los nervios periféricos, mediante mecanismos de estrés oxidativo, sobre todo si el consumo es en cantidades elevadas, junto con déficits vitamínicos, como la tiamina. Los síntomas varían desde dolor espontáneo quemante, hiperalgesia o alodinia. Parece que el aporte de vitaminas B y la abstinencia pueden ser útiles en su tratamiento (Chopra y Tiwari, 2012).
- El Síndrome de Wernicke – Korsakoff. Se debe al inadecuado aporte de tiamina en estos pacientes, bien sea por ingesta insuficiente, malabsorción o déficit de forma de tiamina activa circulante en sangre. Se considera la complicación neurológica más conocida del paciente alcohólico (Víctor et al., 1989) y la prevalencia oscila entre el 29,7% (Camilo et al., 1981) y el 50%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados (Baines et al., 1978).
- La Enfermedad de Marchiafava – Bignami. Se debe a la desmielinización y/o necrosis del cuerpo caloso y la sustancia blanca subcortical adyacente, que se presenta principalmente en los alcohólicos desnutridos. (Brust, 2010).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- La mielinosi centropontina. Es debida a un proceso de desmielinización y necrosis neuronal a nivel protuberancial. Suele aparecer en el contexto alteraciones hidroelectrolíticas graves (hiponatremia, alteraciones de la osmolaridad) o si éstas se corrigen bruscamente.
- Ambliopía alcohólico-tabáquica. Se relaciona con estados de déficit nutricional, junto abuso crónico de tabaco y alcohol. Los síntomas consisten en disminución de la agudeza visual, de forma insidiosa, acentuándose ante la visión de diferentes colores. Es habitual, que el primer síntomas manifiesto sea la discromatopsia, con alteración en la percepción del color rojo (Chiotoroiu et al., 2014). Parece que la abstinencia y el tratamiento con ácido fólico y vitaminas del grupo B puede ser beneficiosas.
- Pelagra. Se observa en alcohólicos con dietas pobres en niacina y triptófano, y ricas en leucina. Se caracteriza por la presencia de dermatitis, diarrea y demencia (Badawy, 2014).
- Atrofia cerebelosa. Se debe a la lesión sobre células de Purkinje en la corteza cerebelosa (Harper et al., 1985).
- Enfermedades Cerebrovasculares. Es frecuente objetivar en pacientes alcohólicos, sobre todo jóvenes y mujeres, la presencia ictus (Yu et al., 2015).

8. Alteraciones del sistema endocrino y gonadal.

Como el hipercortisolismo, hipogonadismo hipogonadotropo, sobre todo en varones; alteraciones del eje GH-IGF-1, encontrándose niveles más bajos de IGF-1 y de IGFBP-3 en los alcohólicos y particularmente en los cirróticos además de una correlación negativa entre niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 y el deterioro de la función hepática (Santolaria et al., 1995). Además, algunos autores señalan que tanto el IGF-1 como el IGFBP-3 tienen importancia pronóstica en la supervivencia (Møller et al., 1996).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

9. Alteraciones psiquiátricas.

Como cambios en el comportamiento, trastorno de personalidad, agresividad y malos tratos a familiares inherentes a la propia dependencia alcohólica y al particular estilo de vida que adquieren estos pacientes.

10. Alteraciones cutáneas.

Las cuales pueden ser específicas del abuso de alcohol (telangiectasias, retracción palmar, flushing, uñas de Terry, lúnula roja, hiperpigmentación); consecuencia de enfermedades inducidas por el alcohol (pelagra, hipogonadismo, porfiria cutánea tarda, infecciones, pancreatitis) o ser enfermedades cutáneas primarias exacerbadas por el alcoholismo (psoriasis, rosácea) (Smith, et al., 2000).

11. Enfermedad periodontal y al cambio de flora bucal (debido al sobrecrecimiento de gérmenes gram negativos).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

d) Generalidades del metabolismo óseo

Las funciones del esqueleto humano son múltiples (Figura 7) e irónicamente muchas ejercen acciones contrapuestas, ya que al sistema esquelético se le exigen propiedades como fuerza y resistencia, pero simultáneamente flexibilidad y ligereza para permitir la contracción muscular sin esfuerzo (Clarke B., 2008).

PROPIEDADES DEL TEJIDO ÓSEO	FUNCIONES PRINCIPALES
Rigidez	Soporte de estructuras Soporte de cargas
Resistencia	Propulsión contra gravedad
Ligereza	Locomoción
Flexibilidad	Absorción de energía
Metabolismo activo	Reserva de factores de crecimiento y CQ Acción endocrina Hematopoyesis
Capacidad de autorreparación	Formación de callo en fracturas Manejo de fatiga y microdaño

Figura 7. Funciones del tejido óseo. Modificado de L. Arboleya, S. Castañeda.

Osteoimmunology: the study of the relationship between the immune system and bone tissue.

Reumatol Clin. 2013 Sep-Oct; 9 (5):303-15

Por otra parte, el tejido óseo es fuente de una gran producción de proteínas con actividad hormonal, las cuales intervienen en procesos tanto locales como a distancia, entre ellos la modulación del metabolismo calcio-fósforo, la función renal o el metabolismo energético. Debe entenderse al tejido óseo como un órgano activo con capacidad de interactuar con otros órganos y sistemas.

El esqueleto lleva a cabo un proceso de remodelado continuo, denominado remodelado óseo (RO), el cual se alcanza en su totalidad de regeneración cada 10 años a lo largo de la vida. Es un proceso continuo, que varía a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo del individuo, predominando la formación ósea sobre la reabsorción en la

pubertad, alcanzando el pico de masa ósea en este periodo (Harel Z, 2008). En la edad adulta, la masa ósea permanece estable hasta que el RO se invierte predominando la reabsorción sobre la formación de hueso y disminuyendo, por tanto, la masa ósea. Este hecho suele ocurrir poco antes de la menopausia en la mujer o a edades más avanzadas en el varón. Cuando el RO es excesivo aparece la osteoporosis (Seeman E., 2008).

En el RO participan multitud de factores, células y moléculas, procedentes de la médula ósea o de regiones alejadas del tejido óseo. Los mecanismos que controlan la interrelación de estos factores, células y moléculas han sido objeto de estudio en los últimos años. Con el objetivo de centralizar todos los hallazgos científicos realizados al respecto, se ha creado una disciplina denominada “osteoinmunología”, término acuñado por Arron y Choi en 2005. En ella, se estudian las conexiones del sistema esquelético con el sistema inmune a nivel anatómico, vascular, celular y molecular. Su campo de estudio es muy amplio y alcanza un protagonismo esencial en procesos como la artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis, cáncer y enfermedad periodontal, entre otras (Horowitz et al., 2010).

e) Desarrollo esquelético normal y regulación de la formación/resorción ósea

- **Los osteoclastos**

El hueso, se relaciona estrechamente con la médula ósea, participando en la hematopoyesis y permitiendo la cooperación local de células óseas e inmunes. Osteoclastos y células de la inmunidad comparten un origen común, ya que proceden de células madre hematopoyéticas y comparten su linaje con los monocitos y los macrófagos, mientras que las células madre mesenquimales son las precursoras de los osteoblastos, que, a su vez, desempeñan un papel central en la diferenciación de las células madre hematopoyéticas (Calvi et al., 2003). Algunas vías moleculares que participan en el remodelado, como la parathormona (PTH), las proteínas morfogenéticas del hueso y la vía Wnt, lo hacen también en la regulación de la hematopoyesis. Por otro lado, múltiples citocinas procedentes de linfocitos, células dendríticas y macrófagos,

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

actúan sobre las células del RO, tanto en su vertiente reabsortiva, generalmente a través de la vía RANK/RANKL/OPG, como en su vertiente osteoformadora, directa o indirectamente a través de la señal Wnt (Feng X et al., 2011).

Con el envejecimiento se produce una acumulación de linfocitos T en la médula ósea, que expresan RANKL en su superficie y que podrían facilitar la activación del RO.

Dicho RO se produce en lugares concretos denominados “compartimentos de remodelado óseo”, y están compuestos por una cohorte de células que actúan de forma coordinada, denominada “unidad multicelular básica” y que contiene osteoclastos, osteoblastos, osteocitos, células de la superficie ósea («lining») y células de los capilares de soporte (Kular J et al., 2012).

En el RO se diferencian 4 fases de duración variable:

- En primer lugar se produce el reclutamiento de precursores de osteoclastos hacia la superficie trabecular o endóstica o en la profundidad de una osteona.
- Los osteoclastos maduros se activan y crean una laguna (laguna de Howship)
- La laguna de Howship, en la conocida como fase de inversión, es «aplanada» por la colaboración de células de estirpe macrofágica con las células del lining, lo que permite acudir a los osteoblastos maduros que rellenan la cavidad de osteoide.
- Finalmente, se produce la mineralización y la formación de hueso maduro.

En ausencia de enfermedad, la diferencia entre el corto periodo de reabsorción y el largo periodo de formación no provoca consecuencias estructurales relevantes. Sin embargo, cuando existe un desequilibrio entre ambos procesos y se incrementa la frecuencia de activación de unidades de remodelado, como ocurre en la menopausia, el espacio de remodelado alcanza unas dimensiones considerables y puede provocar aumento de la fragilidad ósea.

En el esqueleto adulto normal hay unos 2 millones de puntos de remodelado que trabajan a una velocidad de 25 m por día y reemplazan un volumen óseo en cada micrositio de 0,025 mm³. El intervalo entre ciclos en la misma localización oscila entre 2 y 5 años y la tasa de remodelado del esqueleto completo es del 10% anual (3% en hueso cortical y 30% en el trabecular).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

La vida media de los osteoclastos es de 2 semanas y su destino final, en condiciones normales, es la apoptosis, mientras que la vida media de los osteoblastos activos es de 3 meses y su destino es triple, pues pueden sufrir apoptosis o quedar inactivos como células del lining o enterrados en la profundidad de la matriz mineralizada por ellos mismos fabricada, transformándose en osteocitos.

Los osteoclastos comprenden solamente el 1-2% de las células óseas. Su morfología es característica cuando se activan y se reconocen fácilmente como estructuras multinucleadas fuertemente polarizadas, con una región basal de intercambio de señales externas y una zona unida al tejido óseo, que posee una estructura específica denominada ribete en cepillo y que tiene la capacidad de unión al hueso. Cuando el osteoclasto se activa, se producen una serie de reacciones intracitoplasmáticas que llevan a la activación final de una bomba de protones ATPasa específica que intercambia Cl^- e H^+ , iones contenidos en los lisosomas de la células, generando un entorno ácido por la liberación de ácido clorhídrico al medio, el cual disuelve la hidroxiapatita, liberando calcio y fosfato y permitiendo así, la reabsorción ósea (Graves AR et al., 2008).

Por último, a través de lisosomas, se segrega una cisteinproteasa, la catepsina K, y una serie de metaloproteasas que, van a generar la disolución de la matriz orgánica. Los productos de degradación resultantes entran en el osteoclasto por endocitosis y son transportados a la región basolateral en vesículas ricas en fosfatasa ácida tartrato-resistente y liberados al exterior por exocitosis.

Se conocen una serie de moléculas de señal que participan en la diferenciación y activación osteoclásticas (Asagiri M et al., 2007). En su diferenciación, es necesario (Figura 8):

- la intervención inicial del M-CSF.
- en una segunda fase, la expresión de RANK en la membrana caracteriza definitivamente a la población que va a diferenciarse en osteoclastos.
- Cuando este receptor se une a su ligando (RANKL), la célula precursora comienza su maduración, convirtiéndose en una célula multinucleada y polarizada, capaz de activar toda su maquinaria reabsortiva. La activación de RANK desencadena una señal intracelular a través del factor adaptador TRAF6 y también, mediante

Identificador del documento: 917557		Código de verificación: F4kl5eYe
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53	
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55	
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51	
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39	

varias cascadas de señal paralelas en las que, finalmente, se va a provocar activación de NF-κB, c-Fos, fosfolipasa C y NFATc1.

Aunque el origen clásico del RANKL se sitúa en el osteoblasto, diferentes estudios han demostrado que el osteocito también segrega esta citocina, por lo que se estima que los osteocitos podrían participar en la regulación del RO, al menos en condiciones fisiológicas. Los linfocitos T y B también producen RANKL, aunque parece que esto ocurre en circunstancias patológicas. Por el contrario, en condiciones fisiológicas, el IFN-γ segregado por linfocitos T inactiva TRAF6, el factor adaptador principal de la señal intracelular de RANK, lo que constituye un factor regulador de particular relevancia para impedir una sobreactivación osteoclástica provocada por el RANKL linfocitario.

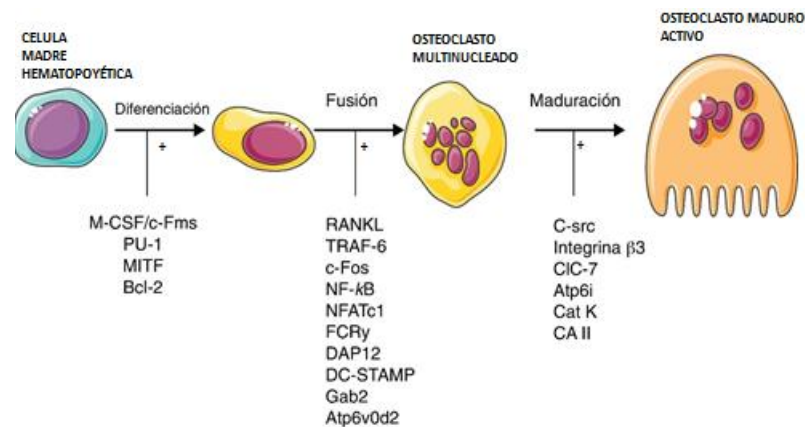


Figura 8. Control molecular de la diferenciación osteoclástica.

Modificada de Arron y Choi. Bone versus immune system. Nature. 2000; 408: 535–6

Entre los estimuladores de la formación de osteoclastos (vía directa o indirecta) se encuentran: calcitriol, PTH; TNF-α, prostaglandinas E2, IL-1, IL-6, IL-11 e IL-17.

Entre los inhibidores de la formación de osteoclastos se distinguen: IL-4, IL-12, IL-13, IL-18 e INF-γ.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

• Los Osteoblastos

Los osteoblastos encargados de la formación ósea proceden de un subgrupo de células madre mesenquimales con capacidad de diferenciación osteogénica. Producen la matriz orgánica (osteoide) y finalmente mueren por apoptosis o son embebidos en la matriz ósea, transformándose en Osteocitos (Marie P.J. et al., 2011). El principal regulador de la diferenciación osteoblástica es Runx2 (Baek WY, 2011). En un estadio más avanzado de diferenciación intervienen otros factores, aunque los más relevantes son PTH/PTHrP, GH/IGF-1, la familia de las BMP21 (que pertenecen a la superfamilia del TGF-β) y la vía Wnt (Figura 9).

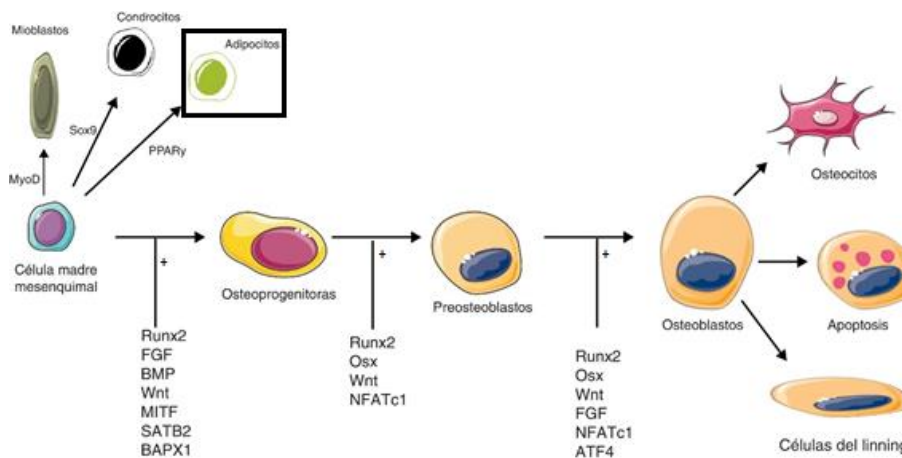


Figura 9. Señales moleculares que desempeñan un papel clave en la diferenciación y activación osteoblástica.

Modificada de Arron y Choi. Bone versus immune system. Nature. 2000; 408: 535–6.

Runx2 es un factor de transcripción crítico para iniciar el proceso de diferenciación osteoblástica (Otto et al., 1997; Komori T et al., 1997; Komori T et al., 2010), iniciando la transformación de células madre mesenquimales en células osteoprogenitoras. La delección completa de Runx2 produce la formación de un esqueleto cartilaginoso, que no llega a mineralizarse, siendo incompatible con la vida. Delecciones heterocigotas de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 917557	Código de verificación: F4kl5eYe
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Runx2, producen una enfermedad conocida como displasia cleidocraneal (Mundlos S. et al., 1997; Lee B et al., 1997).

Osterix (Osx), es otro factor de transcripción que actúa disminuyendo Runx2 y es responsable de la transformación de células osteoprogenitoras a preosteoblastos (Nakashima K et al., 2002).

Las Wnt son una serie de ligandos naturales (actualmente se conocen al menos 19 diferentes) que se unen a receptores de la membrana celular y desencadenan acciones intracelulares que conducen a la liberación de la β -catenina y su translocación al núcleo celular (Gaur T et al., 2005). Cuando el ligando Wnt se une a los receptores de membrana Lrp 5/6, se produce una cascada de señales que conduce a la inhibición de la GSK3 citoplasmática, inhibiendo la degradación de β -catenina, el mediador clave de la vía Wnt (Tamai K et al., 2000; He X et al., 2004). Cuando la β -catenina llega al núcleo va a interactuar con miembros de la familia de factores de transcripción TCF/Lef y a provocar la síntesis de proteínas que intervienen principalmente en la osteoformación.

La delección o activación de β -catenina en estadios de diferenciación osteoblástica más avanzados permite incrementar o suprimir la osteoclastogénesis a través de la regulación de osteoprotegerina (OPG). Es decir, en la fase de osteoblasto maduro la OPG inhibe la acción de los osteoclastos.

Como hemos comentado el destino final de los osteoblastos en su gran mayoría (entre el 60-80%) es la muerte por apoptosis. El resto se convierten en osteocitos o se transforman en células del lining. En el proceso de apoptosis intervienen especies oxígeno-reactivas (ROS), que en definitiva generan un entorno de estrés oxidativo que lleva a la muerte celular. Sin embargo, para compensar la presencia de ROS, existen factores de transcripción, denominados FoxO, que contrarrestan el estrés oxidativo y atenúa la señalización de Wnt, favoreciendo la supervivencia del osteoblasto y, por tanto, preservando la masa ósea (Almeida M et al., 2007; Almeida M et al., 2009).

Un importante marcador de formación ósea es la **osteocalcina**, la cual es producida por células de la estirpe osteoblástica y se relaciona con el proceso de mineralización ósea (Siebel MJ, 2003). La mayor parte de la osteocalcina, se incorpora a la matriz extracelular del hueso, pero pequeñas cantidades se liberan a la circulación

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

considerándose un marcador de formación ósea. La forma carboxilada de la osteocalcina se une al calcio de la hidroxiapatita, mientras que la fracción infracarboxilada, tiene una menor afinidad por el hueso y se libera a la circulación pudiendo actuar de forma directa sobre la célula beta pancreática y el adipocito (Ferron M. et al., 2008). La secreción de osteocalcina, que actúa incrementando la secreción de insulina, disminuyendo la glucosa plasmática, así como aumentando la sensibilidad a la insulina y el gasto energético (Lee NK et al., 2007) (Figura 10).

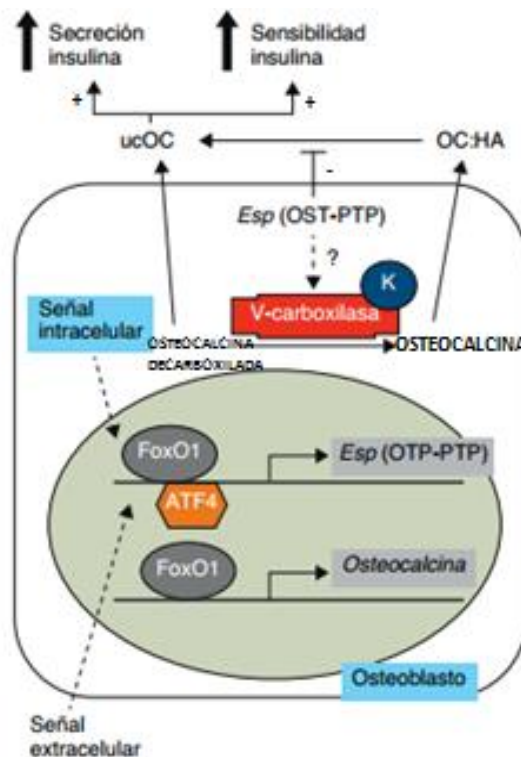


Figura 10. Metabolismo de la osteocalcina.

Motyl et al. Bone and glucose metabolism: a two-way street. Arch Biochem Biophys. 2010;503:2-10.

HA: hidroxiapatita, K: vitamina K, OC: osteocalcina; ucOC: osteocalcina infracarboxilada.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Estudios en ratones muestran que la inactivación de la osteocalcina incrementa la grasa visceral con intolerancia hidrocarbonada, concentraciones bajas de insulina, alteraciones en la respuesta insulínica a la glucosa y descenso de la masa de células beta pancreáticas (Motyl KJ et al., 2010). Estos signos se asocian con descenso de los niveles séricos de adiponectina. La relación positiva entre ambas sustancias es significativa en mujeres posmenopáusicas (Im JA et al., 2008). Además en este grupo poblacional, se ha encontrado una relación inversa entre osteocalcina y parámetros de obesidad abdominal (Lee SW et al., 2012). Un estudio clínico en individuos no diabéticos (Fernández-Real JM et al., 2009) evaluó el efecto de la dieta hipocalórica y el ejercicio físico sobre los niveles de osteocalcina, concluyendo que una pérdida de peso con dieta y actividad física regular supuso un incremento significativo de osteocalcina, que se asoció a cambios en la masa grasa visceral.

- Los Osteocitos

Son las células óseas más abundantes (90-95%) y las más longevas, pues pueden alcanzar los 25 años de supervivencia (Franz-Odendaal TA et al., 2006). Cada osteocito posee un elevado número de prolongaciones de morfología dendrítica que se distribuyen por el tejido circundante y alcanzan la superficie (Marotti G et al., 1996), utilizando canalículos por los que circulan moléculas, como óxido nítrico y prostaglandinas. Estas dendritas, que le dan el aspecto de neuronas, sirven de unión con otros osteocitos y con los osteoblastos, células endoteliales y osteoclastos superficiales (Batra N et al, 2012). La actividad secretora del osteocito es abundante, habiéndose detectado una gran cantidad de moléculas en los canalículos, entre las que destacan RANKL y OPG (constituyen la señal de activación de un nuevo sitio de remodelado en respuesta al estímulo mecánico), ATP (modulación del Ca²⁺ intracelular), PGE2 (promueve la osteoformación), óxido nítrico (promueve la osteoformación e inhibe la resorción), FGF23 (modula la proliferación y diferenciación celular, con acciones sistémicas de naturaleza hormonal) y la DMP-1 (que inhibe la mineralización ósea).

Además, en esta vía, el osteocito interviene mediante la secreción de **esclerostina**, un potente inhibidor de la vía Wnt y por tanto, un factor limitante de la generación de

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

osteoblastos (Winkler DG, et al., 2003). La esclerostina se une a los receptores Lrp5/Lrp6 y previene la activación de la Wnt (Li X et al., 2005; Ellies DL et al., 2006), lo que resulta en una inhibición de la formación de hueso (van Bezooijen RL et al., 2007).

La activación de la vía Wnt/beta catenina permiten incrementar la formación ósea y la proliferación de osteoblastos (Hoepfner et al., 2009) y disminuye la resorción ósea, bloqueando la osteoclastogénesis mediante el incremento del ratio OPG/RANKL (Kubota et al., 2009). La esclerostina es un inhibidor de la vía Wnt/b-catenina (Williams and Isogna, 2009), siendo secretada por los osteocitos (Van Bezooijen et al., 2005). Antagoniza la señal de WNT/b-catenina al unirse al receptor de lipoproteínas de baja densidad tipo 5 y 6 (LRP5 y LRP6), inhibiendo la diferenciación y supervivencia de los osteoblastos (Baron and Rawadi, 2007; Li et al., 2008), lo que conlleva una disminución de la masa ósea (ten Dijke P et al., 2008) y del remodelad óseo (Aedawi et al., 2012; Gaudio et al., 2012).

Un estudio reciente (Weivoda et al., 2017) amplía la expresión de esclerostina más allá de su actuación ósea ya ampliamente conocida (Figura 11). Descrita por primera vez en osteocitos humanos adultos por Winckler et al. en 2003, aunque ya era conocida su existencia por estudios previos in vitro, la esclerostina también ha sido aislada en tejidos tan dispares como el cartílago, el riñón, el corazón y el hígado (Balemans et al., 2011; Brunkow et al., 2001; Bezooijen et al., 2007) y más recientemente en el epidídimo y conducto deferente, esfínter pilórico, carótidas y cerebelo (Colette et al., 2013).

De cara a nuestro estudio, la relación entre esclerostina, enfermedad hepática, propia del paciente alcohólico y la presencia de osteoporosis cobra vital importancia.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

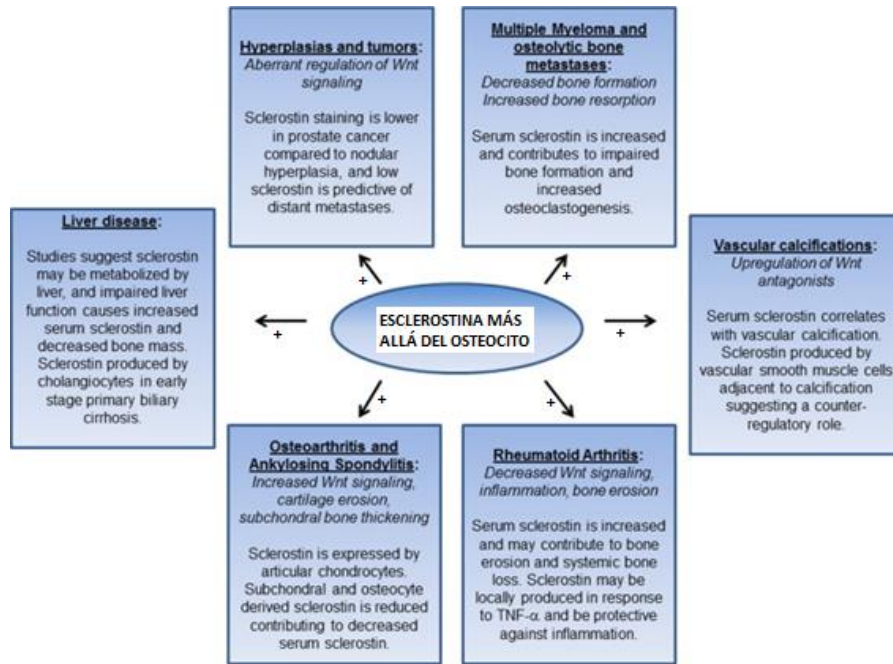


Figura 11. Funciones de la esclerostina más allá del osteocito.

Modificada de Weivoda et al. Bone 96 (2017:45-50)

f) Factores regulares del metabolismo óseo

En el remodelado óseo interviene múltiples factores que pueden dividirse en mecánicos y no-mecánicos.

- **Mecánicos**, como puede ser la propia fuerza de la gravedad, el peso del individuo, actividad física o sedentarismo, contractilidad muscular, esfuerzo o ingravidez-reposo prolongado. Se ha estudiado que la fuerza de tracción que se ejerce sobre el hueso, repercute en la densidad mineral ósea de forma directa. Se cree que la fuerza muscular, a través de los puntos de inserción ósea, transmite al hueso una tensión que es detectada por los osteocitos. Estos osteocitos producen prostaglandinas, óxido nítrico e IGF-I, que estimulan tanto su actividad como la de los osteoblastos y favorecen una mayor síntesis ósea. Y por el contrario, la inactividad muscular, el reposo o la ingravidez tienen un

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 917557	Código de verificación: F4kl5eYe
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

efecto negativo sobre el hueso, acelerando la reabsorción (Morey ER., et al 1978).

Un reciente estudio publicado por el grupo de Chen X. et al, en 2017, ha demostrado en un modelo óseo 3D que las compresiones cíclicas sobre el hueso estimulan la diferenciación osteoblástica mediante la activación del sistema Wnt/ β -catenina.

- **No mecánicos**, como la edad, sexo o genética del individuo, factores hormonales o locales, dieta, ocupación laboral/ergonomía o la presencia de enfermedades, como puede ser la artritis reumatoide.

Dentro de los factores hormonales, cabe destacar:

- **PTH**: es la principal hormona reguladora de la homeostasis cálcica. Mantiene las concentraciones séricas de calcio estables mediante la estimulación de la resorción ósea, el incremento de la reabsorción tubular renal de calcio o mediante el incremento de la producción de calcitriol. La PTH estimula la formación de hueso, cuando ésta es administrada en pulsos, sin embargo a altas concentraciones inhibe la síntesis de colágeno (Dempster DW et al., 1993; Dobnig H et al., 1997). Si se administra de forma continuada estimula la reabsorción ósea. También estimula la producción de varios factores locales, como la IL-6, IGF-1, IGFBP y prostaglandinas.
- **Calcitriol**: incrementa la absorción intestinal de calcio y fósforo, por lo que promueve la mineralización ósea. A altas concentraciones también estimula la resorción ósea, en un intento de incrementar los niveles de calcio y fosfato que puedan encontrarse disminuidos en los tejidos. In vitro el calcitriol estimula la osteoclastogénesis, pero in vivo se ha visto que un déficit de vitamina D permite un desarrollo relativamente normal del tejido óseo siempre y cuando los niveles de calcio y fosfato permanezcan estables (Weinstein RS et al., 1984).
- **Esteroides sexuales**: los estrógenos actúan de forma directa sobre células tanto de linaje osteoblástico como osteoclástico. En la pubertad tardía, los estrógenos

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

disminuyen la tasa de remodelado óseo mediante la inhibición de la resorción ósea y son fundamentales para el cierre del cartílago epifisario de crecimiento tanto en hombres como en mujeres (Nakamura T et al., 2007, Martin-Millan et al., 2010).

- **Calcitonina:** inhibe la acción osteoclástica y por tanto, la reabsorción ósea. Su papel fisiológico es mínimo en el tejido esquelético humano adulto.
- **GH e IGF:** participan fundamentalmente a nivel de tejido óseo endocondral y de las placas de crecimiento. La actividad de IGF viene dada por la disponibilidad de su proteína transportadora, siendo la más relevante la IGFBP3.
- **TGF- β :** puede inhibir la reabsorción ósea y estimular la formación de hueso (Lieberman JR et al., 2002; Chang H et al., 2002).
- **Glucocorticoides:** inhiben la formación de hueso mediante la aceleración e proceso de apoptosis de osteoblastos y osteocitos (Weinstein RS et al., 1998).
- **Hormonas tiroideas:** estimulan tanto la reabsorción como la formación ósea. En el hipertiroidismo el remodelado óseo puede estar incrementado, por lo que puede aparecer pérdida de masa ósea.
- **Citocinas:** producidas por las propias células del tejido óseo o células vasculares o hematopoyéticas adyacentes, muchas de ellas asociadas a la pérdida de masa ósea (Miyaura C et al., 1997; Kawaguchi H et al., 1996; Horowitz MC 1993; Lin SC et al., 1997; Kimble RB, 1997).
- **Factores de crecimiento fibroblástico:** mutaciones a este nivel producen fenotipos esqueléticos anormales como la acondroplasia (Chen L et al, 2001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

g) Osteopatía del paciente alcohólico

Las primeras observaciones acerca de la fragilidad ósea e incidencia de fracturas en el paciente alcohólico datan del año 1965 con Saville y 1977 con Oppenheim. El resultado de estos estudios llevó a la definición de un síndrome caracterizado por la presencia de al menos tres fracturas en un mismo individuo y en diferentes estadios de cicatrización, el denominado síndrome “del alcohólico apaleado”. Muchos estudios han relacionado el consumo de alcohol con la presencia de osteoporosis (Spencer et al., 1986; Peris et al., 1995). De hecho, la osteoporosis es una entidad frecuente en el paciente alcohólico (Leslie et al., 2003). Parece que el etanol disminuye la formación de hueso (Diamond et al., 1989) de forma dosis-dependiente (Turner et al., 2001), mediante un efecto tóxico sobre el osteoblasto que induce su apoptosis, tanto en estudios experimentales con animales (Wezeman et al., 2000), como en humanos (González-Reimers et al., 2007). Por el contrario, algunos estudios poblacionales han relacionado el consumo de alcohol con un incremento de la masa ósea de la cadera en mujeres añosas (Sommer I., et al 2013).

Existen estudios que establecen una clara diferenciación entre la osteoporosis que puede aparecer entre individuos alcohólicos: la inducida por el consumo del alcohol y la derivada del hipogonadismo de estos pacientes (Chakkalakal DA, 2005). Este estudio afirma que la osteoporosis propia del hipogonadismo alcohólico suele manifestarse a mayor edad y se debe fundamentalmente a un incremento de la actividad osteoclástica, mientras que la osteoporosis producida por el efecto tóxico del etanol aparece en edades más tempranas y es fruto de un descenso de la actividad osteoblástica.

El etanol además altera de forma directa e indirecta, los niveles de PTH, vitamina D, testosterona (González Reimers et al., 1994; Martínez Riera et al., 1995), IGF-1 y cortisol (Lamberts et al., 1979; Kirkman y Nelson, 1988).

Estudios recientes muestran también alteración de diversas citoquinas como IL-6 y TNF- α , las cuales regulan el sistema OPG/RANKL (Lorenzo 2000; Yamada et al., 2002; Nagata et al., 2003) y pueden participar en la pérdida de masa ósea, por inhibición de la función de los osteoblastos (Wahl et al., 2012).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

En un estudio previo de nuestro grupo (García-Valdecasas-Campelo et al., 2005) que incluía 77 pacientes varones alcohólicos, entre ellos 25 cirróticos, se observó que los pacientes presentaban niveles más elevados de osteoprotegerina, telopéptido, estradiol y TNF- α ; y más bajos de IGF-1, testosterona libre y osteocalcina, existiendo una fuerte correlación entre los niveles de OPG con el TNF- α y la IL-6, pero no con la densidad mineral ósea. Como ya se ha comentado, la OPG preserva al osteoblasto de las señales apoptóticas inducidas por el TNF- α y además al unirse al RANKL evita la activación y diferenciación del osteoclasto, favoreciendo la preservación de la masa ósea. Este resultado es concordante con otros estudios, realizados en pacientes con enfermedad hepática crónica, incluyendo alcohólicos, que muestran un incremento en los niveles de OPG como posible reacción ante la pérdida de masa ósea (Gaudio et al., 2005; Moschen et al., 2005), y también concordante con otros trabajos que mostraban descenso de los niveles de osteocalcina en el paciente alcohólico (Santori et al., 2008; Fini et al., 2012). Parece que el etanol incrementa la producción de IL-6, y que ésta activa al sistema RANK/RANKL y la consecuente osteoclastogénesis (Dai et al., 2000).

Por otra parte, existen estudios que han analizado la intervención de otros parámetros implicados en el metabolismo óseo como la esclerostina, como posibles responsables de la osteoporosis propia del paciente alcohólico (González-Reimers et al., 2013), donde se hallaban niveles de esclerostina elevados con respecto al grupo control. El estudio incluía 31 pacientes alcohólicos, 11 de los cuales presentaban infección de VHC. Además de niveles de esclerostina aumentados en los pacientes se observó que existía una correlación directa entre esclerostina, bilirrubina y telopéptido e indirecta con osteocalcina, actividad de protrombina y albúmina sérica. Tampoco se objetivó correlación con el BMD, el estado nutricional o la ingesta de alcohol.

Otros factores como la ingesta irregular o la marginación social (Santolaria et al., 2000; González-Reimers et al., 2005) o el déficit del aporte proteico (Molina-Pérez et al., 2000), también contribuyen en la pérdida de masa ósea en alcohólicos.

Las alteraciones descritas, tanto hormonales como en diferentes citocinas, son más frecuentes en pacientes cirróticos que no cirróticos (Jorge-Hernández et al., 1988). La presencia de osteopenia en el paciente cirrótico puede constituir un factor pronóstico negativo con descenso de la supervivencia global (González-Reimers et al., 2011). Este

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

estudio demostró en 60 pacientes alcohólicos sometidos a un seguimiento de 6 meses, una menor tasa de supervivencia entre aquellos individuos que presentaban un descenso a nivel de la masa ósea de la cadera.

Resumiendo se puede afirmar que el consumo crónico de alcohol a dosis tóxicas puede producir cambios en la actividad y número de osteoblastos y osteoclastos (Cheung RC et al., 1995; de Vernejoul MC; et al., 1983; Dyer SA et al., 1998), afectando el grosor tanto del hueso trabecular como cortical (Schnitzler CM et al., 2010) y produciendo un descenso de la densidad mineral ósea (Laitinen K et al., 1992; Malik P et al., 2009) que incrementa el riesgo de fracturas (Hoidrup S et al., 1999).

En la osteopatía puede influir también la miopatía crónica. Esta entidad está presente en el 50 - 60% de los alcohólicos (Peters et al., 1985; Preedy et al., 2001a). Al igual que para el hueso, el alcohol es tóxico para el músculo y el daño suele ser dosis dependiente (Urbano-Marquez et al., 1989), produciéndose una atrofia selectiva de las fibras musculares tipo II (Preedy et al., 2001b) y una reducción de la masa muscular superior a un 30%. Los niveles de TNF- α deterioran la síntesis de proteínas del músculo esquelético y cardíaco (Lang et al., 2002), y también aumentan el catabolismo de proteínas a través del sistema de ubiquitina / proteasoma. El TNF- α ejerce su acción mediante la activación del FN- κ B en el músculo, un efecto fuertemente potenciado por IFN- γ . Por el contrario, la IL-15 y la leptina muestran efectos opuestos. La leptina regula la masa grasa al disminuir la ingesta de alimentos y el aumento de gasto energético en reposo y también ejerce un efecto pro-inflamatorio. El papel de las citoquinas pro-inflamatorias en la atrofia muscular es apoyada por el hallazgo de una asociación inversa entre el TNF- α e IL-6 y la masa muscular en personas de edad avanzada (Kanapuru et al., 2009). En cuanto a los alcohólicos no cirróticos, en un estudio de 55 pacientes, el TNF- α fue inversamente proporcional a la masa magra, sobre todo en las piernas (González-Reimers et al., 2011)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

h) Compartimentos corporales y alcohol

La determinación de la composición corporal puede ser de utilidad en el estudio de pacientes desnutridos, en la identificación de individuos que presentan descenso de la masa grasa total o que, al contrario, presentan un incremento de la masa grasa visceral. En este último caso, se ha observado su asociación con el incremento del riesgo cardiovascular o la aparición de diabetes (Lee SY et al., 2008). Por otra parte, la determinación de la composición corporal puede arrojar información de utilidad en el estudio de crecimiento o desarrollo normal de individuos (Chomtho et al., 2008, Loomba-Albrecht et al., 2009), la presencia de sarcopenia (Newman et al., 2005) o la modificación de los diferentes compartimentos corporales en determinadas patologías, como la infección VIH (Scherzer et al., 2008) o la diabetes (Heshka et al. 2008).

Existen múltiples métodos para determinar la composición corporal. Cada uno de ellos ofrece una visión diferente de los compartimentos sometidos a estudio. Así, existen métodos que diferencian entre dos tipos de compartimentos corporales (graso/no graso; acuoso/no-acuoso); entre tres tipos de compartimentos (graso, magro y óseo) o entre cuatro compartimentos (agua, masa ósea, peso y densidad corporal) (Bray GA et al., 2002, LaForgia et al., 2009). Estos métodos se diferencian en cuanto a la facilidad de su realización, coste, uso de radiación, precisión y utilidad a la hora de determinar compartimentos corporales en diferentes regiones. Las técnicas más empleadas son:

- Valoración antropométrica:
 - o Peso y talla y la relación entre ellos, el índice de masa corporal (IMC = $\text{peso/talla}^2 - \text{kg/m}^2$). El IMC se correlaciona de forma directa con la masa grasa, sin embargo, la especificidad es muy baja, ya que el porcentaje de masa grasa varía con la edad, sexo o raza. Para mujeres de peso normal el porcentaje de masa grasa oscila entre el 20-35% y en hombres de peso normal, entre el 8-25%. Se ha observado que para cualquier valor de IMC, las mujeres presentan un 12% más de masa grasa que los hombres. Además, el porcentaje de masa grasa se incrementa con la edad (Gallagher et al., 2000).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Circunferencia abdominal. Se determina mediante la medición con cinta métrica flexible el perímetro abdominal a nivel de la cresta ilíaca. Un incremento de la circunferencia abdominal, se ha asociado con un incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad.

- Absorciometría con rayos X de doble energía (dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA).

Es una de las técnicas más empleadas para determinar la composición corporal. Se basa en las imágenes obtenidas mediante atenuación de señales procedentes de dos fuentes de energía diferentes, las cuales son capaces de generar un modelo de tres compartimentos (graso, magro, óseo).

Un estudio que comparó DEXA con otro modelo de composición corporal de cuatro compartimentos, determinó que los resultados eran similares en ambos casos. Sin embargo, se observó una gran variabilidad interindividual mediante el uso de DEXA (LaForgia et al., 2009)

- Determinación de agua corporal mediante isótopos radioactivos.

El empleo de diluciones marcadas con isótopos radioactivos puede evaluar la composición de agua corporal, la cual a su vez, permite obtener de precisa información acerca de la grasa corporal.

- Hidrodensitometría corporal y pletismografía corporal total (BodPod).

En el caso de la hidrodensitometría se realiza una determinación del peso del paciente en seco y bajo sumersión completa, preferiblemente junto con la determinación del volumen pulmonar. Pretende estimar la cantidad de grasa a partir de la densidad del paciente (peso/volumen). La pletismografía es similar a la hidrodensitometría. Es necesaria la colaboración estrecha del paciente, ya que si no se espira completamente se artefacta el resultado (Ginde et al., 2005).

- Impedanciometría

Se realiza mediante la colocación de electrodos en diferentes áreas corporales. La impedancia es proporcional a la longitud del conductor e inversamente proporcional al área transversal del conductor. La eficacia de este método

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

depende de la colocación de los electrodos, ya que pequeñas variaciones pueden generar errores de medidas y, por tanto, errores en la estimación de agua corporal. Se han desarrollado múltiples fórmulas para la conversión del resultado de agua corporal obtenido en estimación de la masa grasa (Fakhrawi et al., 2009). La mayoría de estas fórmulas infraestiman el compartimento graso. En un estudio que enfrentaba DEXA frente a la impedanciometría, se observó con esta última un determinación entre un 2% y 6% menor frente a DEXA del porcentaje de masa grasa entre hombres y mujeres con IMC normal. En paciente con sobrepeso, los resultados obtenidos fueron más bajos en mujeres, pero similares en hombres (Völgyi et al., 2008). Por ello, es importante, hacer uso de fórmulas adecuadamente validadas para la determinación del compartimento graso.

- Técnicas de imagen

Los patrones de distribución de la masa grasa corporal pueden ser bien definidos mediante técnicas como tomografía computarizada o resonancia magnética (RM). Habitualmente se suele realizar un corte a nivel de L4-L5, obteniendo imágenes cuantitativas de grasa visceral y subcutánea (Shen W et al., 2004). En el caso de la tomografía, el margen de error es inferior al 1%. En el caso de la RM, las imágenes tardan más en obtenerse y el movimiento respiratorio del paciente puede alterar la calidad de la imagen (Bray GA et al., 2008).

MÉTODO	COSTE	FACILIDAD DE USO	PRECISIÓN	MEDICIÓN DE GRASA LOCAL	RADIACIÓN EXTERNA
Hidrodensitometría	€€	Fácil	Elevada	No	
Pletismografía	€€€€	Fácil	Elevada	No	
DEXA	€€€	Fácil	Elevada	Si	Si
Isótopos radiactivos	€€	Moderada	Elevada	No	
Impedanciometría	€€	Fácil	Elevada	Si	
TAC	€€€€	Difícil	Elevada	Si	Si
RM	€€€€	Difícil	Elevada	Si	Si

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

En 1993, Prijatmoko et al. estudiaron diferentes técnicas de determinación de composición corporal entre pacientes cirróticos. Las conclusiones alcanzadas fueron a que ni la antropometría ni la bioimpedanciometría eléctrica reflejan de forma certera los cambios en los compartimentos corporales de los pacientes con cirrosis. El estudio señala la necesidad de realización en este perfil de pacientes de técnicas de determinación directa como la DEXA o el empleo de isótopos radioactivos.

Múltiples estudios emplean la DEXA para determinar la presencia de osteoporosis u osteopenia entre los pacientes alcohólicos. Aunque no existen estudios claramente concluyentes acerca de la composición corporal propia de estos pacientes, algunos autores han intentado relacionar la modificación de masa ósea en relación a la masa grasa y magra, así como con marcadores de recambio óseo, moléculas de degradación del metabolismo óseo, citoquinas, hormonas y vitaminas moduladoras.

Un estudio inicial con 22 pacientes cirróticos (Riggio et al, 1997), demostró la relación directa existente entre contenido mineral óseo y masa magra. Se encontraron dos patrones diferenciados de pérdida de tejido no óseo: en mujeres el tejido magro se mantenía, mientras que la masa grasa se reducía, sobre todo en estadios precoces; en varones, por el contrario, el tejido magro disminuía como ocurre en otras patologías agudas. Otros factores que producen un descenso de la masa magra, como la malnutrición o la inactividad física, pueden contribuir a la reducción de la densidad mineral ósea, propia del paciente cirrótico.

Posteriormente, en un estudio de nuestro grupo (Santolaria et al., 2000), se analizaron 181 pacientes varones alcohólicos, los cuales fueron sometidos a DEXA, observando que existía un descenso del IMC, la masa grasa y la masa magra en el grupo sometido a evaluación. En este caso, la pérdida de masa ósea no tenía correlación con los niveles de hormonas calciotropas, la intensidad del alcoholismo o la presencia de cirrosis, pero sí con el IMC bajo, expresión de la malnutrición de estos pacientes. A igualdad de IMC, los pacientes presentaban una menor masa ósea con respecto a los controles. Por otra parte, la pérdida de masa magra y masa grasa se centraba fundamentalmente en las piernas y la pelvis.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

En 2007, González-Reimers et al., estudiaron la relación entre masa magra, masa grasa y niveles de citoquinas proinflamatorias en 77 pacientes varones alcohólicos y 42 controles sanos, encontrando un descenso de la masa magra significativo en el grupo de pacientes, mientras que no se observó diferencias con respecto a la masa grasa entre ambos grupos. Únicamente la IL-6 mostró tener una correlación positiva con la masa grasa, pero no con la masa magra, lo que lleva a pensar que probablemente el tejido adiposo juegue un papel importante en la persistencia de niveles de citoquinas elevados en sujetos alcohólicos en situación estable.

Por último, el estudio de la masa grasa y magra en alcohólicos, también ha sido objetivo de estudio en cuanto a la utilidad de su valor pronóstico. Martín-González et al., en 2011, estudiaron 113 pacientes alcohólicos estables sometidos a DEXA, de los cuales 70 se realizaron un control a los 6 meses. En el análisis realizado demostró que los pacientes que perdían masa magra en el periodo establecido, presentaban un peor pronóstico, independientemente de si éstos se habían mantenido en abstinencia o no. Este estudio se asemeja a otros realizados en población general (Lee et al., 2011), donde un descenso de la masa magra o grasa se asocia a una mayor mortalidad.

Es importante señalar, como nota final, que a pesar que la DEXA ha sido la técnica recomendada para el estudio de composición corporal en cirróticos (Priyatmoko D et al., 1993; Riggio O et al., 1997), la presencia de ascitis o edemas pueden incrementar erróneamente la masa magra de tronco y piernas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

i) Tejido adiposo y alcohol

Existe una apreciación generalizada de que el tejido adiposo posee el control metabólico de todo el cuerpo con acciones que se extienden más allá que ejercer de almacén de depósito energético (Luo et al., 2016). Se ha reconocido al tejido adiposo como un órgano endocrino, con capacidad de sintetizar y secretar diferentes proteínas, las de mayor relevancia, las adipocinas. Además, participa en la homeostasis y almacén de la glucosa. Por otra parte, el tejido graso como estructura de almacén energético, debe responder ante cambios en el estado nutricional, como situaciones de ayuno o inflamación, activando la lipólisis mediante la liberación de ácidos grasos libres al torrente circulatorio (Frühbeck G et al., 2014). La masa de tejido adiposo viene establecida por el balance existente entre el mecanismo de lipogénesis y el de lipólisis. Así, determinadas patologías como la obesidad, pueden incrementar el depósito de masa grasa en tejidos periféricos, como el hígado o el músculo, o incrementar la síntesis de citoquinas proinflamatorias o adipocinas aberrantes (Hosogai N, et al., 2007; Moreno-Indias I, et al., 2015).

La siguiente tabla muestra la relación entre los niveles de adipocinas y diferentes parámetros metabólicos (Figura 12).

	OBEESIDAD	DIABETES	COMIDA	CORELACIÓN POSITIVA	CORELACIÓN NEGATIVA
Leptin	↑	↑	↑	BMI total body-fat mass	% of carbohydrate intake
Adiponectin	↓	↓	none	HDL cholesterol	BMI % of body fat muscle lipid content waist-to-hip ratio plasma TGC LDL cholesterol adiponectin
Resistin	↑	↑	?	leptin fasting glucose	
Adiponutrin	↑	?	↑		fasting glucose
Visfatin	↑	↑	?	visceral fat	

Figura 12. Modificado de Pravdova y Fickova. Endocrine Regulations Vol 40, 91-104, 2006.

Es conocido que el consumo de alcohol produce disfunción del tejido adiposo y del metabolismo lipídico (Pravdova E et al., 2006; Baraona E et al., 1979). Además, los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo son transportados al hígado contribuyendo al desarrollo de esteatosis hepática (Zhong W et al., 2012; Wei X et al., 2013).

Los cambios en la masa total de tejido adiposo son reflejo de los efectos que produce el consumo crónico de alcohol. En ratones sometidos a un consumo crónico de alcohol, diferentes estudios mostraban un descenso de tejido adiposo en epidídimo, a nivel subcutáneo, perirrenal y mesentérico, así como una disminución del tamaño del adipocito (Wang M et al., 2016; Tan X et al., 2012; Dou X et al., 2014; Sun X et al., 2012; Zhong W, et al 2013; Zhao C et al., 2015; Crowell KT, et al., 2016). El único estudio, que mostró incremento de la grasa perigonadal se observó en ratones de sexo femenino, lo que sugiere una respuesta variable a la exposición del alcohol en función del sexo.

En estudios experimentales en ratas alimentadas con alcohol de forma crónica no se objetiva de forma tan clara el incremento o descenso de masa grasa como en los estudios previos, probablemente por la diferencia en el empleo de técnicas para nutrir a los especímenes (Pravdova E, et al., 2009), por la composición de los macronutrientes de la dieta o por la dosis de alcohol empleada. Dentro del grupo de animales que recibían alcohol como parte de una dieta líquida completa, algunos estudios observaron que el tejido adiposo subcutáneo y visceral no se modificaba (Lee HI, et al., 2015; Zhang W. et al., 2015), otros que el tejido adiposo total no cambiaba (Wilkes JJ et al., 1996) o incluso que aumentaba (Tang H et al 2012). Cuando se administraban dosis elevadas de alcohol (5gr/kg/día) a través de sonda enteral junto con una dieta baja en grasas (10% de las calorías totales), se incrementaba la cantidad de tejido adiposo global y el depósito perirrenal (He Z et al, 2015). Sin embargo a bajas dosis (2.5 y 0.5 gr/kg/día) y con el mismo tipo de dieta, no se observaron cambios en el tejido adiposo (Feng L et al., 2010; Yu et al, 2010). Por último, otro estudio, en el que se incrementaba la ingesta de alcohol (5 gr/kg/día), pero empleando una dieta rica en grasas (59% de las calorías totales), concluyó que se producía un aumento de la masa grasa global, lo que sugería que la composición de la dieta puede constituir un factor esencial para modular el efecto del alcohol (Feng L et al., 2008).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Resultados similares a los obtenidos en estudios experimentales con ratones y ratas, en los que se concluía que existe un descenso del tejido adiposo, han podido observarse en humanos que consumen alcohol regularmente (Addolorato et al., 2000; Santolaria et al., 2003; Addolorato et al., 1997; Addolorato et al., 1998). Estos estudios no mostraron modificación del peso o del IMC (Naveau S et al., 2010), ni tampoco un incremento del índice cintura-cadera (Ren et al., 2012; Ren et al., 1997; Englund Ogge et al., 2006; Makita et al., 2013; Jung et al., 2013). Otros estudios de intervención en los que los participantes consumían cantidades moderadas de alcohol durante varias semanas, tampoco modificaron el peso corporal (Sierksma et al., 2004) o lo incrementaron ligeramente (Joosten et al., 2008), por lo que se concluyó que para que existiese pérdida de masa grasa, se requería un tiempo de consumo más elevado o un consumo de alcohol a mayores dosis.

Finalmente, en estudios retrospectivos, el consumo de cerveza no se relacionó con obesidad y el consumo de vino se relacionó negativamente con la presencia de adiposidad y con el porcentaje de masa grasa en mujeres, y con el IMC en varones (Brandhagen et al., 2012). Sin embargo, en población sana, con consumos bajos o moderados de alcohol, parece que se incrementa la masa grasa, mientras que el consumo a dosis tóxicas favorece la aparición de lipoatrofia o redistribución del tejido graso por desbalance entre los mecanismos de lipólisis y lipogénesis.

La ingesta crónica de alcohol activa la lipólisis del tejido graso e incrementa la liberación de ácidos grasos libres al torrente circulatorio (Kang et al., 2006; Kang et al., 2007). Mientras estudios in vivo que empleaban triglicéridos radiolucientes mostraban que el consumo de alcohol incrementaba la lipólisis (Kang et al., 2007), estudios con ratas, a las que se administró alcohol de forma crónica, no mostraron un incremento de la tasa de lipólisis ni de la liberación de ácidos grasos libres (Yki-Järvinen et al., 1998). La activación del sistema nervioso simpático produce estimulación de la síntesis de catecolaminas (epinefrina y norepinefrina), que a su vez estimula al receptor β -adrenérgico, el cual es un potente activador de la vía lipolítica, mientras que la insulina ejerce una acción inhibitoria. Existen estudios que demuestran que la lipólisis que tiene lugar en el paciente alcohólico es debida a la activación del sistema nervioso simpático y a la supresión de la acción de la insulina (Itaya et al., 1979). Un último estudio demostró

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

que la ingesta aguda de etanol incrementaba la lipólisis basándose en la determinación de ácidos grasos libres y glicerol, así como el intercambio de carbono a lo largo del tejido adiposo, analizando diferencias entre muestras arterio-venosas (Frayn et al., 1990).

La lipólisis del tejido graso también puede estar regulada por el factor de crecimiento fibroblástico, FGF-21, que estimula esta vía de forma independiente a la activación catecolaminérgica y suprime la acumulación de lípidos a través de PPAR- γ (Ingaki et al., 2007).

Por otra parte, el alcohol también modula el mecanismo de lipogénesis que tiene lugar en el tejido graso. Por ejemplo, el consumo de alcohol disminuye la expresión de PPAR- γ (uno de los más potentes activadores de la lipólisis) en el tejido adiposo. Se ha estudiado que la administración de agonistas PPAR- γ , como la rosiglitazona, es capaz de restituir la acción del etanol sobre esta vía (Shen et al., 2010). La principal enzima que regula la lipogénesis es la lipoproteín lipasa, la cual se encuentra disminuida en estudios tanto in vitro como in vivo (Woollett et al., 1987) en individuos que consumen alcohol.

Otro factor a analizar es la insulina, que también estimula la lipogénesis incrementando la captación de ácidos grasos y glucosa. La glucosa es transformada en glicerol 3-fosfato o acetil-coenzima A, mediante la participación de múltiples enzimas que también se ven afectadas por el consumo de alcohol (Zhang et al., 2015).

Adipocinas en la enfermedad hepática

El tejido adiposo es un órgano endocrino con la capacidad de sintetizar más de 600 proteínas diferentes o adipocinas, las cuales regulan el metabolismo de múltiples tejidos incluyendo el hígado, músculo esquelético y cerebro. La leptina y adiponectina son las principales adipocinas que se han estudiado y que han sido implicadas en el desarrollo de la lipodistrofia alcohólica y la esteatosis hepática.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- **Adiponectina**

Es una adipocina con acción anti-inflamatoria, con efectos sensibilizadores adipogénicos e insulínicos, a través de la modulación de AMP cíclico, afectando la oxidación de ácidos grasos y la captación de glucosa en tejidos periféricos.

La mayoría de datos obtenidos de estudios con modelos animales consumidores crónicos de alcohol muestran un descenso en los niveles de adiponectina (Xu et al., 2003; Song et al., 2008; Ford et al., 2016; Thakur et al., 2006; Esfandiari et al., 2007), mientras que otros estudios concluían que no existían cambios en los niveles de esta adipoquina (Strbák et al., 1998). En un estudio se demostraba que un consumo de tan sólo cuatro días de dieta con aporte de etanol, era capaz de disminuir los niveles de adiponectina (Chen et al., 2009).

En humanos, los niveles de adiponectina sérica obtenidos se incrementaban en relación al consumo de alcohol (Bell et al., 2015; Beulens et al., 2008; Hillemaicher et al., 2009; Thamer et al., 2004; Stejskal et al., 2005; Beulens et al., 2007). Sin embargo, dos investigadores encontraron un descenso de adiponectina dependiente de la cantidad de alcohol consumida (Makita et al., 2013; Jung et al., 2013). Cuando se añadió el consumo leve o moderado de alcohol en la dieta durante un corto periodo de tiempo (2.5, 3 o 6 semanas), los niveles de adiponectina analizados al finalizar la intervención se elevaron (Bewlens et al., 2008). Otros estudios retrospectivos concluyeron que la ingesta de alcohol se asociaba a unos niveles de adiponectina más elevados tanto en hombres como en mujeres (Thamer et al., 2004). En contra de estos estudios, se ha observado un descenso en los niveles de adiponectina en grandes alcohólicos (> 50 gr/día) (Jung et al., 2013). Estos resultados sugieren que a dosis elevadas el consumo de alcohol provoca un descenso de adiponectina, mientras que consumos más bajos parecen incrementar los niveles de adiponectina.

A continuación se muestran los estudios publicados referentes a los niveles de adiponectina en plasma y tejido de adiposo de acuerdo a un consumo agudo o crónico de alcohol. La dirección de las flechas señalan los cambios observados en los niveles de esta adipoquina.

Identificador del documento: 917557		Código de verificación: F4kl5eYe
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		05/06/2017 14:21:39

Consumo agudo de OH Adiponectina en plasma Roedores	Consumo agudo de OH Adiponectina en plasma Humanos	Consumo crónico de OH Adiponectina en plasma Roedores	Consumo crónico de OH Adiponectina en plasma Humanos
<p>↓ Souza-Smith et al FM et al., 2015</p> <p>↔ Souza-Smith FM et al., 2017.</p>	-	<p>↓ Wang M et al., 2016; Lee HI et al., 2015; Tian C et al., 2014; Chen X et al., 2009; Shen Z et al., 2010; Xu A et al., 2003; Song Zu et al., 2008; Ford SM et al., 2016; Thakur V et al., 2006; Esfandiari F et al., 2007.</p> <p>↔ Tan X, et al., 2012.</p> <p>Sun X, et al., 2012; Feng L et al., 2008; Strbák V et al., 1998.</p>	<p>↑ Sierksma A et al., 2004; Joosten MM et al., 2008; Bell S e al., 2015; Beulens JW et al., 2008; Hillemacher T et al., 2009; Thamer C et al, 2004; Stejskal D et al., 2005; Beulens JW et al., 2007.</p> <p>↓ Makita S et al., 2013; Jung SK et al., 2013.</p>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Consumo agudo de OH Adiponectina en tejido adiposo	Consumo agudo de OH Adiponectina en tejido adiposo	Consumo crónico de OH Adiponectina en tejido adiposo	Consumo crónico de OH Adiponectina en tejido adiposo
Roedores	Humanos	Roedores	Humanos
↔ Qín Y et al., 2014.	-	↓ Crowell KT et al., 2016; Lee HI et al., 2015; Yu HC et al., 2010; Feng L et al., 2008; Tian C et al., 2014; Shen Z et al., Song Z et al., Chen X et al., 2007. ↑ Pravidova E et al., 2009.	↑ Joosten MM et al., 2008.

- *Adiponectina y cambios en la masa ósea:*

Como ya se ha comentado los niveles de adiponectina en obesos están disminuidos, por lo que un incremento de adiponectina suele asociarse a pérdida de peso. Muchos estudios establecen una correlación positiva en masa grasa y masa ósea, por ello, dado que la adiponectina se correlaciona de forma inversa con la masa grasa, parece que también ocurre lo mismo con la masa ósea (a mayor adiponectina sérica, menor masa ósea). Sin embargo, estudios tanto in vitro como in vivo, que intentan correlacionar masa ósea y los niveles de adiponectina, no muestran resultados congruentes probablemente debido a las diferencias propias en los sistemas de experimentación o en la capacidad de determinación de la adiponectina (Naot et al., 2017).

- **Leptina**

La leptina se expresa fundamentalmente en los adipocitos y resulta de la expresión del gen localizado en el cromosoma 7q32, el cual dispone de 3 exones y 2 intrones que miden 20 kilobases. El gen codifica una proteína de 167 aminoácidos que actúa al unirse al receptor de leptina (LEPRs), el cual se encuentra ampliamente distribuido por todo el organismo y ejerce múltiples efectos en el sistema metabólico, neuroendocrino, reproductivo e inmune (Procaccini et al., 2012). Existen, al menos, seis isoformas de LEPR (denominadas de la “a” a la “f”) (Tartaglia et al., 1995). La forma corta de entre esas isoformas del receptor permite el transporte de la leptina al cerebro. El receptor circulante (LEPR-e) se une a la leptina y puede modular su acción (Meier U et al., 2004), mientras que la forma larga (LEPR-b), se localiza en áreas concretas del cerebro, sobre todo en hipotálamo y tronco cerebral. Mutaciones a nivel de LEPR-b pueden producir obesidad (Manfredi-Lozano et al., 2016). Además, LEPR-b se expresa en células del sistema inmune, modulando la acción de las células T-helper Tipo 1 y Tipo 2, pero también se expresa a lo largo del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, contribuyendo a la regulación de la función reproductiva. Es producida en los adipocitos, pero también en células de otros órganos como la placenta (Gambino et al., 2010).

Las células adiposas más gruesas producen mayor cantidad de leptina con respecto a las más pequeñas. Así, los niveles de leptina sérica están más elevados en pacientes con mayor contenido de masa grasa (Karakosta P et al., 2011). La secreción de leptina por los adipocitos disminuye rápidamente en situaciones de inanición, disminuyendo un 50% sus niveles basales en tan sólo un día antes de que exista cualquier repercusión en el IMC (Gautron et al., 2011).

La ingesta se ve reducida en aquellos pacientes con normopeso a los que se administra leptina exógena y que además presentan niveles de leptina normales o bajos. Estos sujetos son capaces de presentar sensibilidad a dosis suprafisiológicas de leptina y perder peso (Sienkiewicz et al., 2011), fundamentalmente grasa, en respuesta a este estímulo (Matarese et al., 2013;; Chou et al., 2011). En estos pacientes, el peso vuelve a la normalidad una vez se normalizan los niveles de leptina (Dardeno TA et al., 2010).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Sin embargo, pacientes obesos que están crónicamente expuestos a niveles elevados de leptina, de manera proporcional a su masa grasa, son resistentes o presentan tolerancia a la administración de leptina exógena a dosis suprafisiológicas (Shetty et al., 2011; Dalamaga et al., 2013).

A nivel hipotalámico, la leptina, disminuye la expresión del neuropéptido y (NPY), uno de los más potentes estimulantes del apetito (Morton et al., 2007). Además, la concentración de neuropéptidos anorexígenos como la proopiomelanocortina (POMC) se incrementa (Triantafyllou et al., 2016). Finalmente, la hormona estimulante de melanocito alfa (α -MSH), producida de la escisión de la POMC, inhibe la ingesta (Laque A et al., 2013).

Tanto el IMC como la masa grasa se correlacionan fuertemente con la producción de leptina y los niveles de leptina séricos. En condiciones de ingesta regular normal, los niveles de leptina circulantes comunican a nivel cerebral la información referente a la proporción de tejido adiposo y la reserva energética (Weigle DS et al., 1997; Kelesidis T et al., 2010). Una ingesta excesiva incrementa los niveles de leptina sérica casi un 40% en 12 horas. Por el contrario, el ayuno reduce las concentraciones de leptina entre un 60-70% las primeras 48 horas y aproximadamente un 80% en 3 días, indicando que la función de la leptina no sólo es servir como indicador a largo plazo de la reserva energética sino también constituir un marcador de cambios agudos en la ingesta (Blüher S et al., 2009; Chan JL et al., 2006).

Además del efecto de la leptina a nivel cerebral, esta adipocina ejerce otros dos efectos a considerar:

- *Cambios en el metabolismo óseo*

La leptina ejerce efectos directos a nivel óseo, así como indirectos mediante el incremento de estrógenos, IGF-1 o el descenso de los niveles de cortisol. Los estudios en humanos han mostrado tanto efectos positivos (Schett et al., 2004; Thomas et al., 2001; Blain et al., 2002) como negativos (Sato et al., 2001; Ruhl et al., 2002) de la acción de la leptina sobre la densidad mineral ósea. Parece que existe una asociación positiva cuando se trata de pacientes sensibles a la leptina o deficientes en leptina y una asociación negativa cuando los pacientes son tolerantes o resistentes a la leptina (Blum

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

M et al., 2003; Lorentzon M et al., 2006). La metreleptina (leptina recombinante humana), se ha usado en ensayos con mujeres que presentan amenorrea hipotalámica, observándose un incremento en la densidad mineral ósea. Un estudio en 48 mujeres prepuberales (Rhie et al., 2010), mostró una relación positiva entre los niveles de leptina, masa magra y masa grasa, con los parámetros de masa ósea. La masa magra y la leptina constituyeron un factor predictor positivo del BMD a nivel lumbar y femoral en el caso de la masa magra y sólo a nivel del BMD femoral en el caso de la leptina, al contrario que la masa grasa, que se comportó como un factor predictor negativo del BMD. Parece que el mecanismo de acción a nivel óseo de la leptina, se basa en la inhibición de la PTH y del receptor activador del ligando RANKL-osteoprotegerina (Foo et al., 2014).

- Cambios en la función inmune

La leptina también se asocia con estado nutricional y la función inmune. Un descenso en los niveles de leptina durante un periodo prolongado de ayuno o caquexia resulta en un deterioro de la función inmune y más concretamente de la producción de células T-helper tipo 1 y tipo 2 (Farooqi et al., 2014), lo que incrementa las tasas de infección (Ozata et al., 2002).

- Cambios hormonales

Se ha reportado una correlación negativa entre niveles de testosterona y leptina y positiva entre niveles de leptina y estradiol (Vettor et al., 1997; Luukkaa et al., 1998; Lagiou et al., 1999). Por último, la alteración del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal puede ser debida a la interacción de la leptina con el alcohol (Ahima et al., 1996).

A continuación se muestra un esquema de la interrelación de leptina, con el tejido graso, óseo y el sistema nervioso central (Figura 13).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

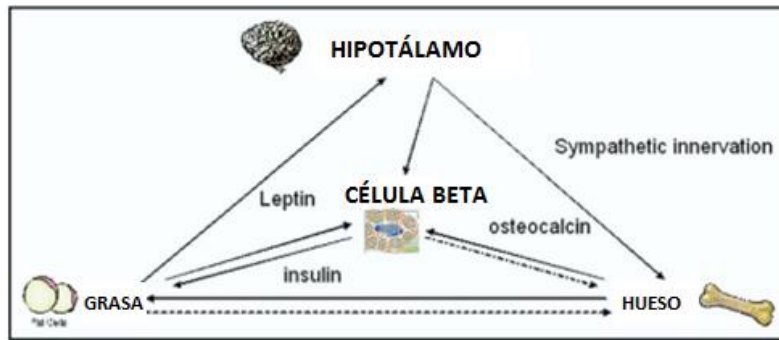


Figura 13. Modificado de Rosen and Klibansky. Am Jour of Medicine (2009) 122, 409-414.

Se muestran mediante los estudios publicados referentes a los niveles de leptina en plasma y tejido de adiposo de acuerdo a un consumo agudo o crónico de alcohol. La dirección de las flechas señalan los cambios observados en los niveles de esta adipoquina.

Consumo agudo de OH Leptina en plasma	Consumo agudo de OH Leptina en plasma	Consumo crónico de OH Leptina en plasma	Consumo crónico de OH Leptina en plasma
Roedores	Humanos	Roedores	Humanos
↓ Otake M et al., 2007.	↓ Röjdmarm S et al., 2001.	↓ Tan X et a., 2012; Hiney, JK et al, 1999; Maddalozzo GF et al., 2009. ↔ Yu HC et al., 2010.	↓ Santolaria F, et al., 2003; Donahue RP et al., 1999. ↔ Beulens JW et al., 2008; Voican CS et al., 2015; Greco AV et al., 2000; Kalousová M et al., 2004; Wannamethee SG

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

		Szkudelski T et al, 2004.	et al., 2007; Lagiou P et al., 1999; De Silva A et al., 1998. ↑ Nicolás JM et al., 2001; Henriksen JH et al., 1999.
--	--	---------------------------	--

Consumo agudo de OH Leptina en tejido adiposo	Consumo agudo de OH Leptina en tejido adiposo	Consumo crónico de OH Leptina en tejido adiposo	Consumo crónico de OH Leptina en tejido adiposo
Roedores	Humanos	Roedores	Humanos
↑ Otaka M et al., 2007.	-	↑ Pravdova E, et al., 2009; He Z et al., 2015; Yu HC et al., 2010; Lin HZ et al., 1998.	↔ Naveau S et al., 2010.

- **Resistina**

Descubierta en 2001, la principal fuente de resistina en ratones es el tejido adiposo (Steppan et al., 2001), mientras que en humanos se expresa fundamentalmente en macrófagos (Patel et al., 2003). Además, en el tejido adiposo humano, la resistina es sintetizada fundamentalmente por células inflamatorias de estirpe no adiposa (Fain et al., 2003). Una disminución de los niveles de resistina mejoran la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa (Rajala et al., 2003; Satoh et al., 2004). Se conoce que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 917557	Código de verificación: F4kl5eYe
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

múltiples tejidos responden la acción de la resistina, mediante vías endocrinas y paracrinas. Sin embargo, el receptor de resistina sigue sin conocerse. Algunos autores han señalado que pudiera tratarse del Toll-receptor 4 (TLR4) (Tarkowsky A et al., 2010). La resistina antagoniza la acción de la insulina en humanos empleando como mecanismo celular la vía SOCS-3 (Steppan CM et al., 2005) y modula la inflamación de las células endoteliales vía STAT3 (Pirvulescu M et al., 2012). Además, la resistina puede suprimir los niveles de adiponectina estimulando la lipólisis y promoviendo la inadecuada secreción al torrente sanguíneo de ácidos grasos y glicerol. La ingesta crónica de alcohol en ratas incrementa los niveles de resistina sérica (Pravdova et al., 2009; Pravdova et al., 2007; Yu et al., 2010). Lo mismo ocurre en humanos que consumen crónicamente alcohol, sin observarse a la semana de abstinencia normalización de los niveles de resistina (Hillemacher et al., 2009). Sin embargo, este mismo estudio no observó cambios en los niveles plasmáticos de resistina cuando se trataba de mujeres alcohólicas. Otros estudios no encontraron alteraciones en los niveles de resistina tras tres semanas de consumo moderado de alcohol (Beulens et al., 2008; Hillemacher et al., 2009).

En tejido adiposo de ratas no se observaron cambios en los niveles de resistina tras cuatro semanas de consumo de etanol. Sin embargo, si el consumo se prolongaba a altas dosis (5 gr/kg/día) se obtuvo un incremento en los niveles de resistina del tejido adiposo visceral, mientras que a bajas dosis (0.5-2.5 gr/kg/día) este hecho no ocurría (Yu et al., 2010).

Por lo tanto, parece que dosis elevadas de alcohol pueden incrementar los niveles de resistina en suero y tejido graso, aunque el efecto de dicho incremento debe ser analizado en mayor profundidad.

A continuación se muestran los estudios publicados referentes a los niveles de resistina en plasma y tejido adiposo tras un consumo agudo o crónico de alcohol. La dirección de las flechas señalan los cambios observados en los niveles de esta adipoquina.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Consumo agudo de OH Resistina en plasma Roedores	Consumo agudo de OH Resistina en plasma Humanos	Consumo crónico de OH Resistina en plasma Roedores	Consumo crónico de OH Resistina en plasma Humanos
-	-	↑ Pravdova E et al., 2009; Pravdova E et al., 2007; Yu HC et al., 2010.	↑ Hillemacher T et al., 2009 ↔ Beulens JW et al., 2008; Hillemacher T et al., 2009.

Consumo agudo de OH Resistina en tejido adiposo Roedores	Consumo agudo de OH Resistina en tejido adiposo Humanos	Consumo crónico de OH Resistina en tejido adiposo Roedores	Consumo crónico de OH Resistina en tejido adiposo Humanos
-	-	↔ Pravdova E et al., 2009; Pravdova E et al., 2007; Yu HC et al., 2010. ↑ Pravdova E et al., 2009.	-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- **Citoquinas Inflamatorias**

El consumo de alcohol también incrementa la síntesis de citoquinas inflamatorias en el tejido adiposo como el TNF- α o la IL-6.

- El TNF- α puede producir resistencia hepática o periférica a la insulina (Lang et al., 1992). También puede activar la lipólisis y disminuir la producción de lipoproteína y, en definitiva, disminuir el proceso de lipogénesis. Ejerce una acción antagónica a la de la adiponectina (Fruebis et al., 2001). Se ha observado un incremento de TNF- α en el tejido adiposo (Sun X et al., 2012; Crowell KT et al., 2016; Lee HI et al., 2015; He Z et al., 2015; Naveau S et al., 2010; Lan CH et al., 2014; Shen Z et al., 2010; Kang L et al., 2007; Sebastian BM et al., 2011; Chen X et al., 2007; Lin HZ et al., 1998), así como en estudios in vitro (He Z et al., 2015), en tejido epididimal, perirrenal, visceral y subcutáneo, de animales o humanos sometidos a un aumento de consumo de alcohol (Sun X et al., 2012; Crowell KT et al., 2016; Lee HI et al., 2015; He Z et al., 2015; Naveau S et al., 2010; Lang CH et al., 2014; Shen Z et al., 2010; Kang L et al., 2007; Souza-Smith FM et al., 2017; Sebastian BM et al., 2011; Chen X et al., 2007; Lin HZ et al., 1998).
- La IL-6 también está incrementada por el consumo crónico de alcohol (Sun X et al., 2012; Lee HI et al., 2015; He Z et al., 2015; Lang CH et al., 2014; Chen X et al., 2009; Kang L et al., 2007; Sebastian BM et al., 2011). Una elevación de IL-6 en alcohólicos, constituyó un factor de mayor severidad de enfermedad hepática (Voican CS et al., 2015).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

j) Adipocinas y tejido óseo

Las adipocinas participan en la interacción entre tejido adiposo, inflamación e inmunidad. También están implicados a través de mecanismos endocrinos, paracrinos o autocrinos en gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la ingesta o la sensibilidad a la insulina (Trayhurn P, et al., 2004). Múltiples evidencias han mostrado una correlación positiva entre densidad mineral ósea y masa grasa, sugiriendo que las adipocinas representan un papel de relevancia en el metabolismo óseo (Lim S et al., 2004; Felson DT et al., 1993; Glauber HS et al., 1995; Lenchik et al., 2003).

- Algunos estudios han establecido un relación entre la adiponectina y la biología ósea (Oshima K et al., 2005; Shinoda Y et al., 2006), mostrando que esta adipoquina y su receptor están presentes en los osteoblastos (Berner HS et al., 2004). De hecho, esta adipoquina tiene la capacidad de estimular la diferenciación, proliferación y activación de los osteoblastos humanos a través de la vía MAPK-p38 (Luo XH et al., 2005) y se ha descrito que inhibe la diferenciación de células madre hematopoyéticas a osteoclastos (Oshima K et al., 2005). Asimismo, aunque existen estudios contradictorios, parece que la adiponectina también puede modular la activación osteoclástica al estimular la producción de RANKL e inhibir la producción de OPG por el osteoblasto (Luo XH, et al., 2006) (Figura 14).

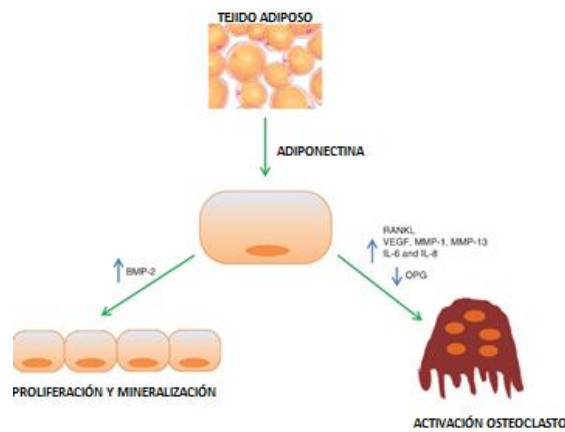


Figura 14. Regulación del metabolismo óseo por adiponectina. Modificado de Scotece M et al., Expert Opin Drug Discov. 2014 Aug;9(8):945-57

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Estudios in-vivo muestran también resultados controvertidos. Oshima et al. publicó que ratones tratados con adiponectina mostraban un incremento de la masa ósea trabecular y un descenso en el número de osteoclastos (Oshima K et al., 2005). En esta línea, otro grupo demostró que la adiponectina producía un incremento de la masa ósea en ratones y este efecto ocurría al tener lugar una disminución del tono simpático mediado por adipoquina, el cual produce una activación de las neuronas a nivel del locus ceruleus. Estos autores también demostraron que la adiponectina inhibía la diferenciación osteoblástica y promovía su apoptosis. Por otra parte, varios estudios han demostrado una relación inversa entre adiponectina y el BMD total en hombres y mujeres adultos (Biver E et al., 2011). Otros estudios mostraron una correlación también inversa entre los niveles de adiponectina y el BMD en hombres mayores de 60 años, cuyo IMC no superaba 27 Kg/m² (Basurto L et al., 2009). Esta asociación inversa también se observó en paciente jóvenes en el momento de alcanzar el pico de masa ósea (Frost M et al., 2010).

En estudios clínicos, Kanazawa et al., demostraron que los niveles de adiponectina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 después de un año de tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, presentaban una correlación positiva con el porcentaje de BMD a nivel de cuello femoral (Kanazawa I et al., 2010). Teniendo en cuenta diferencias étnicas, se ha publicado los que niveles de adiponectina presentan una relación inversa con el BMN en mujeres caucásicas, pero no en las hispanas (King GA., et al 2010). Okuno et al. han publicado que un incremento en la adiponectina sérica se asoció a un descenso del BMD en pacientes con hemodiálisis sugiriendo que la adiponectina juega un papel en el metabolismo mineral óseo de los pacientes con fallo renal crónico (Okuno S et al., 2012). Estos estudios han demostrado que la adiponectina es la adipoquina con mayor relevancia a la hora de generar un descenso de BMD, independientemente del sexo, estado postmenopáusico o parámetros de masa grasa.

- La mayoría de estudios in vitro argumentan que la leptina incrementa la proliferación y diferenciación osteoblástica e inhibe la diferenciación adipogénica de las células pluripotenciales de la médula ósea. En la misma línea,

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

trabajos in vivo, han arrojado resultados tanto positivos como negativos de la leptina sobre la masa ósea. La mayoría de ellos sugieren una correlación negativa entre los niveles de leptina y la masa ósea, ya que ésta actúa a nivel hipotalámico incrementando la actividad simpática sobre el hueso, lo que suprime la formación ósea e incrementa la resorción a través del aumento de RANKL (Takeda S et al., 2002; Elefteriou F et al., 2005) (Figura 15).

Se han desarrollado dos hipótesis acerca del rol de la leptina en el metabolismo óseo: la primera se basa en una regulación directa de esta adipocina debida al incremento de la proliferación osteoblástica y la diferenciación; la segunda a través de una supresión indirecta de la formación ósea vía hipotalámica.

Deteniéndonos en la acción de la leptina sobre el SNC y la regulación que éste ejerce sobre el hueso, diversos estudios encuentran, que la leptina por medio de neuropéptidos de señalización del núcleo ventromedial, estimula el receptor $\text{Adr}\beta 2$ a nivel óseo, el cual ejerce un efecto estimulador para la producción de RANKL en el osteoblasto, tras la formación de un factor de transcripción intermediario (ATF4), lo que produce activación del osteoclasto e incremento de la resorción ósea. Mutaciones a nivel de $\text{Adr}\beta 2$ disminuyen la producción de RANKL y, por tanto, la diferenciación osteoclástica, lo que disminuye la resorción e incrementa la formación ósea.

Por otra parte, la leptina también es capaz de unirse a neuronas a nivel del núcleo arcuato, las cuales secretan CART (“cocaine anphetamine regulated transcript”), el cual inhibe la producción de RANKL a nivel del osteoblasto, favoreciendo la formación ósea, por disminución de la actividad osteoclástica. Mutaciones a nivel de CART hacen que el efecto inhibitorio sobre RANKL desaparezca, lo que estimula la diferenciación osteoclástica, incrementándose la resorción ósea (Asnicar MA et al., 2001; Elefteriou F et al., 2005; Elias CF et al., 1998).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

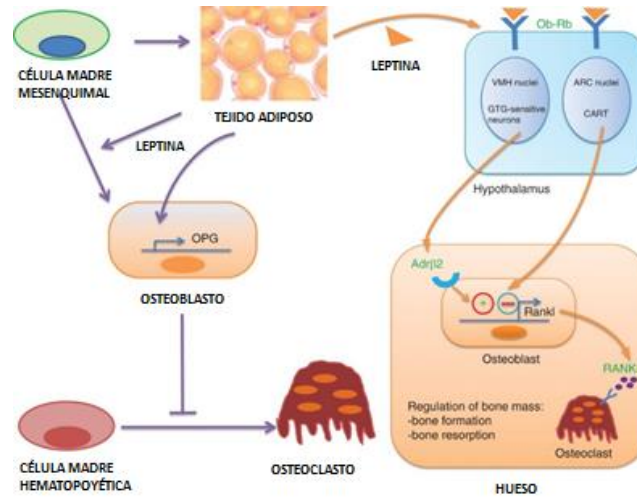


Figura 15. Regulación del metabolismo óseo por leptina. Modificado de Scotece M et al., Expert Opin Drug Discov. 2014 Aug;9(8):945-57

Recientemente, Maggio et al. (2014) mostraron un incremento de BMD en adolescentes que se asoció a un incremento en los niveles de leptina. Sin embargo, los efectos de la leptina a nivel óseo existen, pero se desconoce el verdadero mecanismo mediante el cual esta adipoquina es capaz de ejercer acción sobre la masa ósea.

En estudios experimentales se ha concluido que la leptina puede constituir un indicador de riesgo de osteoporosis asociada con la obesidad. Fujita et al., publicó que los niveles de leptina se encontraban incrementados en ratones alimentados con una dieta rica en grasa con respecto a los controles. Estos autores encontraron que la leptina presentaba una correlación negativa con la densidad trabecular ósea y una correlación positiva con el hueso cortical, sugiriendo que la leptina puede regular el remodelado óseo en ambos compartimentos (Fujita Y et al., 2012). Recientemente, Campos et al., publicaron que el índice leptina/adiponectina constituye un predictor negativo del BMD en mujeres adolescentes obesas (Campos Rm et al., 2013).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- La expresión de resistina también se ha observado en osteoblastos y osteoclastos (Thomessen L et al., 2006). La producción de esta adipocina se incrementa durante la diferenciación osteoclástica. En estudios en modelos murinos la resistina estimula la diferenciación osteoclástica y la proliferación de osteoblastos. Estos resultados sugieren que la resistina puede contribuir en el metabolismo óseo mediante dos vías. Aunque algunos estudios muestran que la resistina no se asocia a modificaciones del BMD (Peng XD et al., 2008; Zhang H et al., 2010; Vondracek SF et al., 2009), otros grupos han señalado que los niveles de resistina se correlacionan negativamente con el BMD de la columna lumbar (Oh KW et al., 2005). Además, un estudio relacionó la presencia de niveles elevados de resistina y fractura de cadera en pacientes ancianos (Fisher A et al., 2005). Recientemente, un estudio encontró una correlación negativa entre niveles de resistina y BMD a nivel de cuello femoral. Sin embargo, estos hallazgos no se demostraron cuando se analizó la correlación con el BMD lumbar (Mohiti-Ardekani J et al., 2013).

Por último, se ha publicado que existe una relación inversa entre los niveles de resistina y osteocalcina en pacientes con fracturas de cadera (Fisher A et al., 2012). Estas observaciones sugieren un comportamiento inverso entre resistina y osteocalcina en la regulación del metabolismo óseo.

En definitiva, la influencia de la resistina a nivel ósea sigue siendo incierta, probablemente debido a la presencia de escasos estudios que relacionen esta adipocina con la presencia de osteoporosis u osteopenia.

A modo de resumen, se muestra un esquema de la relación entre niveles de adipocina y sus efectos en las diferentes fases del metabolismo óseo (Figura 16).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

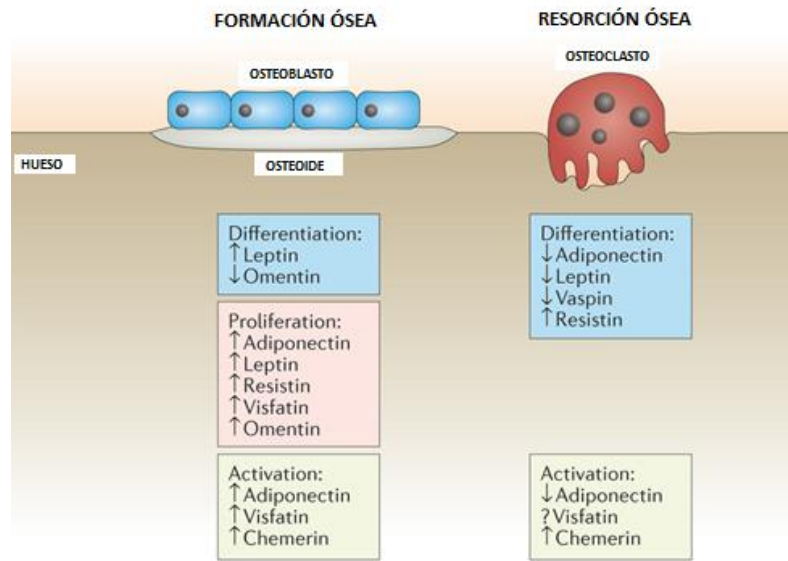


Figura 16. Modificado de Nature Reviews Rheumatology **12**, 296–302 (2016).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

OBJETIVOS

Por todo lo que acabamos de exponer, la afectación ósea es frecuente en el paciente alcohólico crónico y se debe a la convergencia de múltiples factores etiológicos. También como acabamos de comentar, la relación de las adipocinas “clásicas” como adiponectina, leptina o resistina con las alteraciones óseas han sido estudiadas en diversos colectivos de pacientes, con resultados dispares, probablemente porque refleje la acción dual de la mayoría de ellas, estimulando tanto la síntesis como la resorción ósea. Y también, como acabamos de ver ninguno de estos estudios se ha realizado en pacientes alcohólicos, a pesar de que sí que se ha investigado la relación de adipocinas con hígado graso o el estado nutricional.

Por ello, nos hemos planteado en el presente estudio los siguientes objetivos:

1. Valorar la presencia de osteoporosis/osteopenia en pacientes alcohólicos.
2. Analizar la relación de las alteraciones de la densidad mineral ósea con los niveles de adipocinas.
3. Determinar mediante análisis multivariante si la eventual relación de estas adipocinas con la masa ósea es independiente o no de otros factores como función hepática, consumo de alcohol o composición corporal.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

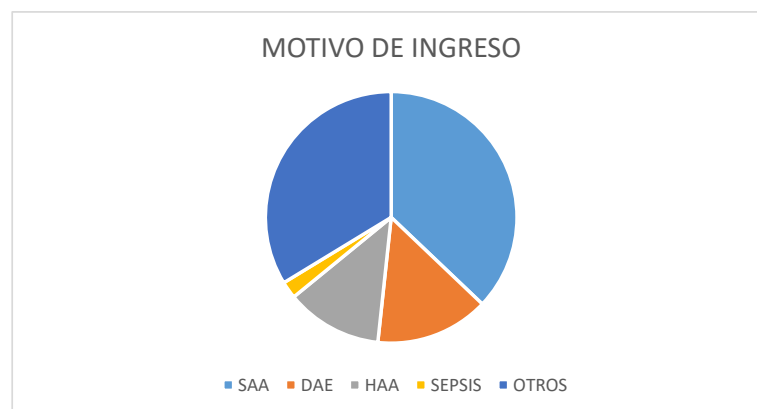
MATERIAL Y MÉTODOS

1. Descripción de la muestra

Se realizó un estudio transversal observacional en el que se incluyeron 118 pacientes alcohólicos, con una edad media de 58.53 ± 11.15 años, ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Tenerife, Islas Canarias).

Los pacientes presentaban un consumo medio de alcohol de $193,25 \pm 125,8$ gramos de alcohol, durante una media de consumo de $32,5 \pm 13,37$ años y un tabaquismo medido por IPA de $36,32 \pm 38,02$.

La principal causa de ingreso fue el Síndrome de Abstinencia Alcohólica en un 37,1% de los pacientes, seguido de la descompensación ascítico-edematosa (14,6%), la hepatitis aguda alcohólica (12,4%) y sepsis (2,2%).



Como grupo control incluimos 98 voluntarios sanos no bebedores, extraídos en su mayor parte del personal sanitario del Hospital Universitario de Canarias. La edad media ($52,60 \pm 11,25$) era similar a la de los pacientes., por lo tanto sin diferencias en edad con el grupo de pacientes estudiados.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

EDAD	58.53 ± 11.15
PESO	77.53 ± 17.89
IMC	26.45 ± 4.9
GRAMOS OH	193.25 ± 125.73
TIEMPO DE CONSUMO	32.50 ± 13.37
ACTIVIDAD DE PROTROMBINA	77.36 ± 20.64
BILIRRUBINA TOTAL	2.3 ± 3.17
GGT	263.25 ± 439.12
ALBÚMINA	3.51 ± 0.72
CHILD	A: 84 pacientes B: 28 pacientes C: 6 pacientes

a. Criterios de inclusión

- i) Mayores de 18 años de edad.
- ii) Consumo activo de alcohol en dosis tóxicas: más de 40 gramos diarios en mujeres o más de 80 gramos en hombres.
- iii) Situación clínica estable que permita la realización de densitometría ósea.

b. Criterios de exclusión

- i) Neoplasia activa.
- ii) Enfermedad hepática no alcohólica.
- iii) Patologías que causen inestabilidad hemodinámica en el momento del ingreso.
- iiii) Infección por VIH o VHC.

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

2. Recogida de datos

2.1. Características clínicas

- Antecedentes personales.
- Consumo de alcohol. Se recogió tanto la cantidad diaria de alcohol consumida, en gramos; como el tiempo de consumo, en años; y el tipo de bebida (fermentadas o destiladas).
- Exploración física. Se recogieron los signos vitales (frecuencia cardíaca, tensión arterial y temperatura corporal), y las variables relacionadas con el alcoholismo y con la enfermedad hepática (hipertrofia parotídea, hepatomegalia, ascitis, encefalopatía, abstinencia, telangiectasias, arañas vasculares, eritema palmar, circulación colateral).

2.2. Valoración nutricional

- Peso e IMC [peso (kg)/talla² (cm²)]
- Valoración nutricional subjetiva del Hospital Universitario de Canarias, validada en estudios previos [Morales Rodríguez P, 1990; Martín González MC, 2011], que incluye un componente muscular y otro graso.
- El componente muscular incluye la evaluación del musculo temporal, de los brazos y de los miembros inferiores. Cada compartimento se puntúa con 2, 1 ó 0, en función de si existe una atrofia grave, ligera o si la musculatura está conservada, respectivamente. El componente graso incluye la bola de Bichat y la grasa abdominal.

La puntuación obtenida en cada uno de los apartados debe ser sumada, dando una puntuación total de 0 a 10, es decir, desde un estado de nutrición óptimo hasta la máxima desnutrición. Este sistema se puede categorizar a su vez en tres grupos: normonutrido (0-2 puntos), desnutrición leve (3-4 puntos) y desnutrición grave (5-10 puntos).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

2.3. Variables de laboratorio

- Hemograma y reactantes de fase aguda (PCR, VSG, fibrinógeno, ferritina, albúmina)
- Función hepática (actividad de protrombina, albúmina y bilirrubina)
- Variables relacionadas con la inflamación hepática (GOT, GPT) y colestasis (GGT y FA)
- Función renal e iones
- Estudio del hierro
- Inmunoglobulinas
- Colesterol y triglicéridos
- VHC, VHB y VIH
- Variables relacionadas con el metabolismo calcio-fósforo en sangre (calcio, fósforo, magnesio, PTH, vitamina D, IGF-1, IGFBP3) y orina (aclaramiento de creatinina, calcio, fósforo y magnesio en orina de 24 horas).

2.4. Citocinas inflamatorias

Las muestras fueron extraídas en ayunas a las 8:00 am, tanto al ingreso como tras la primera semana y fueron inmediatamente conservadas a -20°C. Se determinaron las siguientes citocinas mediante test ELISA (R&D Systems, Barton Lane, Abingdon Science Park):

- TNF- α , con una sensibilidad de 1.6 pg/mL
- Interleucina 6, con una sensibilidad de 0.7 pg/mL

2.5. Peroxidación lipídica

Mediante Malondialdehído (MDA). Determinado como sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS), utilizando el método analítico descrito por Ohkawa et al. [1979] con una absorbancia a una longitud de onda de 535 nm en un espectrofotómetro de microplaca (Benchmark Plus, Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Sensibilidad de 0.079 nmol/mL.

Identificador del documento: 917557	Código de verificación: F4kl5eYe
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

2.6. Adipocinas

Las muestras fueron extraídas en ayunas a las 8:00 am, tanto al ingreso como tras la primera semana y fueron inmediatamente conservadas a -20°C. Se determinaron las siguientes moléculas:

- Adiponectina, determinada por ELISA (sensibilidad de 0.27 ng/mL)
- Resistina, determinada por ELISA (sensibilidad de 0.012 ng/mL)
- Leptina, determinada por ELISA (sensibilidad de 0.25 ng/mL)

2.7. Análisis de la *composición corporal* total mediante absorciometría por rayos X de doble energía (DEXA), sistema Hologic QDR-2000 (software v 5.54), valorando masa magra y masa grasa en brazos, piernas, tronco y total. Esta exploración se le realizó también a 80 controles, de similar edad y sexo al grupo de pacientes.

Citocinas, adipocinas, MDA y DEXA fueron determinadas también en el grupo control.

3. Análisis estadístico

Previamente a la realización de comparaciones estadísticas procedimos a determinar si las variables incluidas en el estudio presentaban una distribución paramétrica o no, según el test de Kolmogorov-Smirnov. Una vez hecho esto procedimos a emplear los siguientes tests:

- Estadística descriptiva del estudio: por medio de la Chi-cuadrado en tablas de contingencia comparamos la asociación entre dos o más variables cualitativas.
- Utilizamos la t de Student y análisis de la varianza con el estadístico SNK para comparar variables cuantitativas (que siguieran una distribución para métrica) entre 2 o más grupos, y la U de Mann-Whithney y el Kruskall-Wallis en aquellos casos en los que la distribución no fuera paramétrica.
- Análisis de correlación de Pearson entre 2 variables cuantitativas paramétricas, o de Spearman en caso de variables no paramétricas.
- Análisis multivariante (regresión logística y correlación múltiple).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

4. Aspectos éticos

El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964 y enmendada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004) y Seúl (2008); y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

El paciente otorgó su consentimiento antes de ser admitido en el estudio clínico, previa explicación de la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del estudio, de una manera comprensible al paciente. Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes en el estudio, sólo tuvieron acceso el doctorando, el director de la tesis y la codirectora.

Además nuestro trabajo fue aprobado por el comité ético de Investigación clínica del Hospital Universitario de Canarias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

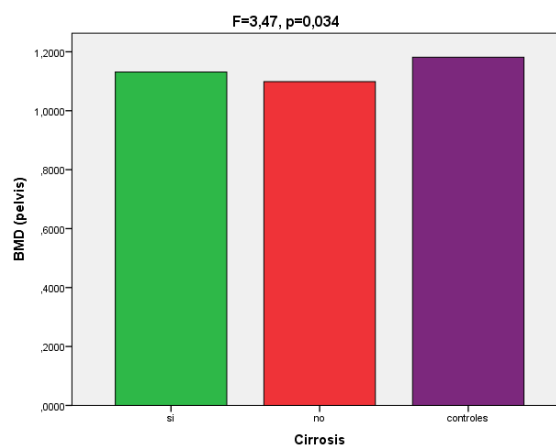
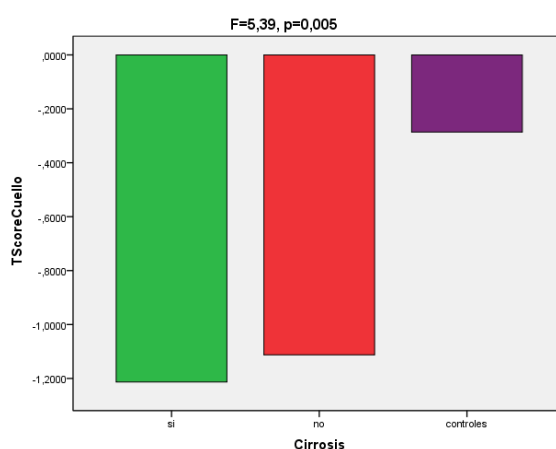
Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Considerando la cadera global, 54 de 118 pacientes tienen osteoporosis / osteopenia en la cadera total (46%), mientras que la osteoporosis sólo estaba presente en 11 pacientes (9,3%).

Al comparar pacientes cirróticos y no cirróticos con controles encontramos que había diferencias significativas en lo que respecta a t-score total de cuello femoral ($F = 5,39$, $p = 0,005$) y en la DMO a nivel de la pelvis ($F = 3,47$, $p = 0,034$). Estas diferencias se establecían en ambos casos, entre controles y pacientes, tanto cirróticos como no cirróticos, en el primer caso y entre controles y no cirróticos en el caso de la DMO a nivel de la pelvis.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Existió asimismo, una tendencia, aunque no llegó a alcanzar la significación estadística, ($p = 0,086$) en lo que respecta al t-score de la columna lumbar, siendo más bajo en cirróticos (- 0,43) y no cirróticos (- 0,68) que en controles.

De un total de 118 pacientes que tenían estimación del Tscore a nivel de la columna lumbar había 13 osteoporóticos, 40 osteopénicos y 65 normales, por lo tanto, existían, 53 patológicos y 65 normales.

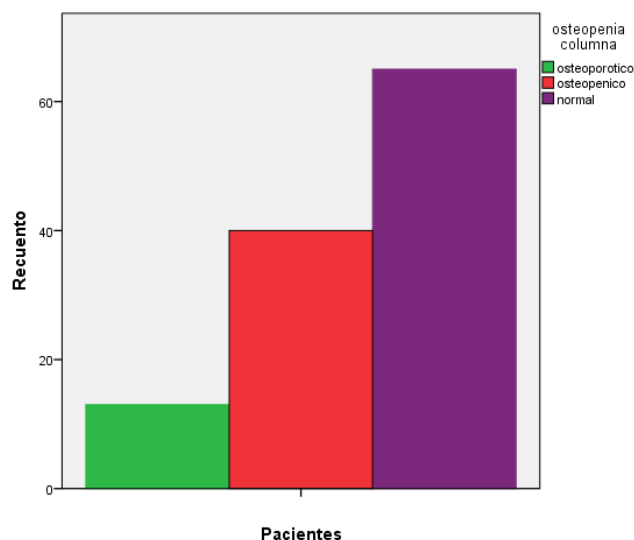


Tabla de contingencia CONTROL * Osteopenia Columna

Recuento

		Osteopenia Columna			Total
		Osteoporótico	Osteopénico	Normal	
CONTROL	NO	13	40	65	118
Total		13	40	65	118

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

A nivel de cuello femoral la prevalencia fue de 18 osteoporóticos (118 pacientes), 49 osteopénicos y 51 normales. Es decir, 67 patológicos y 51 normales.

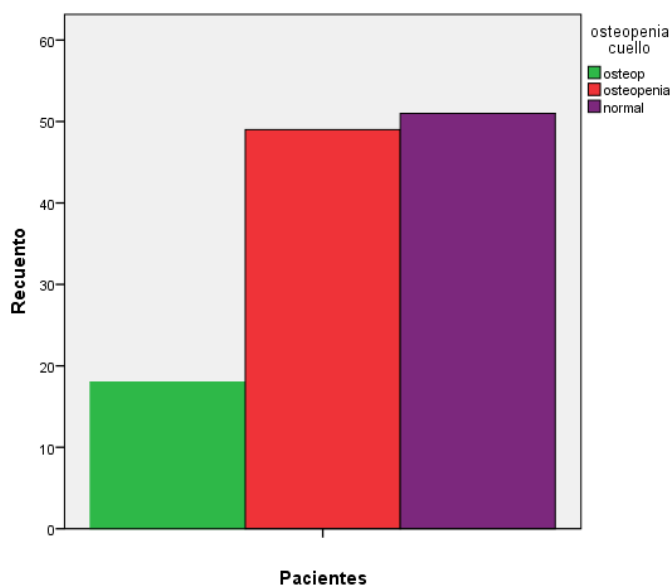


Tabla de contingencia CONTROL * Osteopenia Cuello

Recuento

		Osteopenia Cuello			Total
		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	
CONTROL	NO	18	49	51	118
Total		18	49	51	118

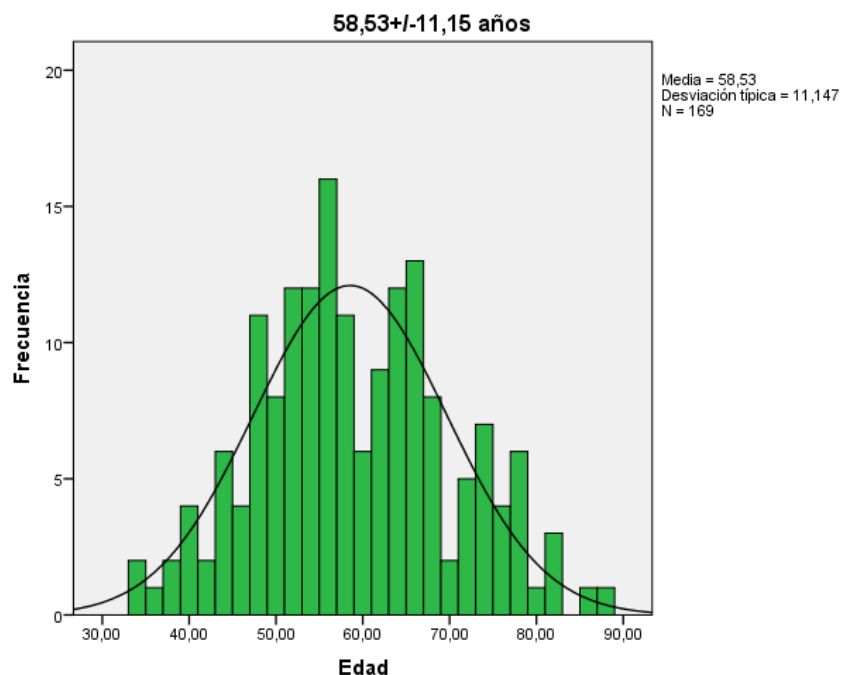
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Esto ocurre a pesar de que la edad media de nuestra población es de 58.53 ± 11.15 años.



En el total de la muestra, la presencia de osteopenia u osteoporosis se detectó en 70 pacientes (59.3%), mientras que 48 tenía una masa ósea normal.

Tabla de contingencia CONTROL * Cualquier Osteopenia/Osteoporosis

Recuento

		Cualquier Osteopenia/Osteoporosis		Total
		1,00	2,00	
CONTROL	NO	70	48	118
Total		70	48	118

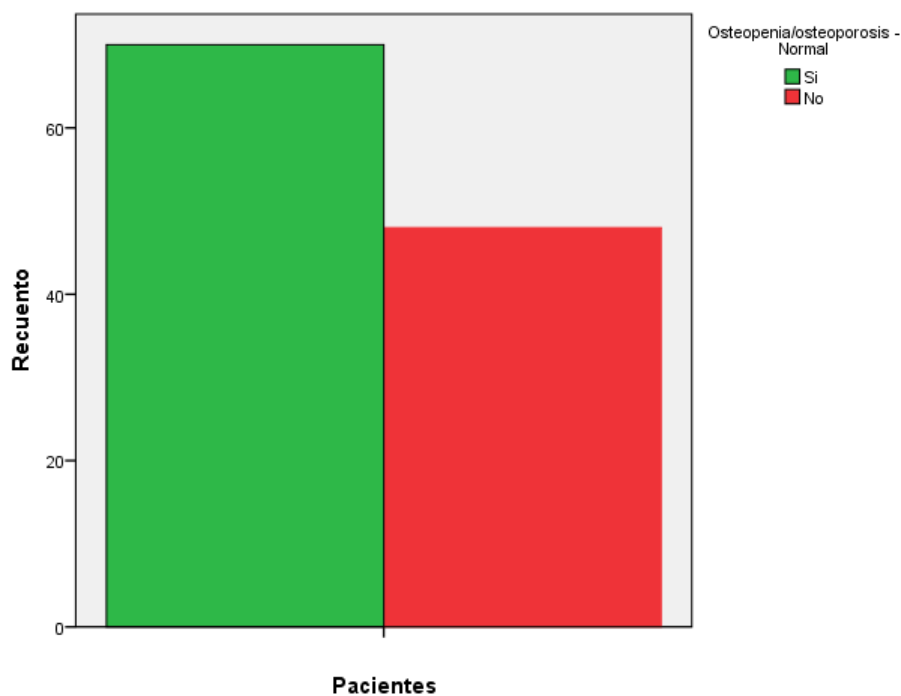
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

No hubo diferencias significativas en la edad media de los pacientes con osteoporosis/osteopenia/normales a nivel de la columna lumbar, ni tampoco a nivel del cuello femoral.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

OSTEOPOROSIS/OSTEOPENIA EDAD Y ALCOHOLISMO

Tampoco encontramos diferencias significativas en lo que respecta a la edad de los pacientes con osteopenia/osteoporosis y sin ella, ni tampoco en la cuantía de ingesta diaria de alcohol, ni la duración del hábito etílico. Tampoco encontramos relación entre la presencia de osteoporosis/osteopenia y los niveles de VCM y GGT.

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Edad	,648	,422	-,683	116	,496	-1,32395	1,93832	-5,16303	2,51513
			-,693	115,579	,490	-1,32395	1,90981	-5,10670	2,45881
GrOH	3,237	,075	-,839	116	,068	-48,32163	26,27239	-100,35741	3,71416
			-,956	97,956	,053	-48,32163	24,70393	-97,34605	,70280
Tiempo Consumo	,761	,385	-,195	116	,846	-,46241	2,37541	-5,16722	4,24240
			-,196	113,980	,845	-,46241	2,35771	-5,13302	4,20820
VCM	1,700	,195	-1,234	115	,220	-1,93462	1,56756	-5,03964	1,17041
			-1,263	114,972	,209	-1,93462	1,53170	-4,96863	1,09940
GGT	1,212	,273	,396	114	,693	36,41237	91,99632	-145,83163	218,65636
			,368	69,691	,714	36,41237	98,93597	-160,92456	233,74930

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

FUNCIÓN HEPÁTICA

La presencia de cualquier forma de osteoporosis u osteopenia era similar en cirróticos (58.5%) y no cirróticos (60%).

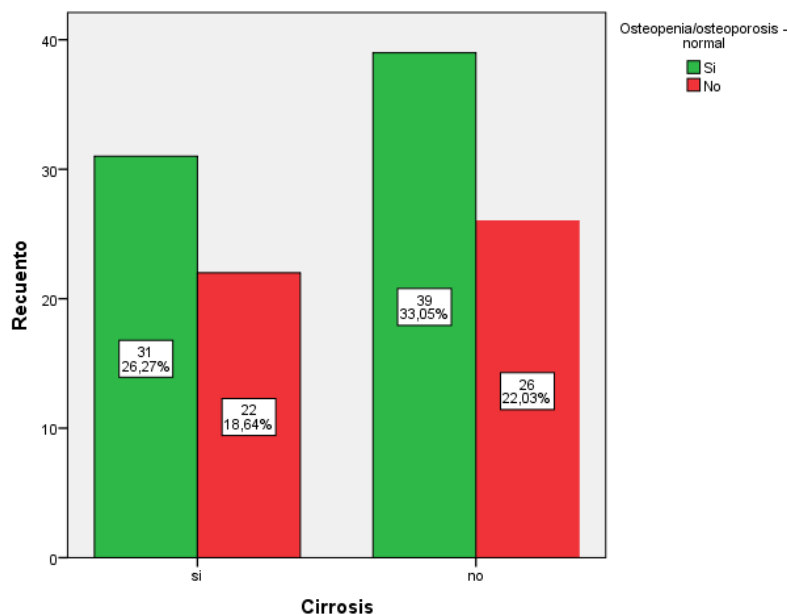


Tabla de contingencia Cirrosis * Cualquier Osteopenia/Osteoporosis

Recuento

		Cualquier osteopenia/osteoporosis		Total
		1,00	2,00	
Cirrosis	si	31	22	53
	no	39	26	65
Total		70	48	118

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la presencia de ascitis y la presencia de osteoporosis en columna, cuello o la presencia de osteoporosis/osteopenia a cualquier nivel.

Tampoco, encontramos asociación significativa entre la presencia de encefalopatía y la presencia de osteoporosis en columna o cuello femoral, así como la presencia de osteoporosis/osteopenia a cualquier nivel. Ni entre la severidad de la hepatopatía evaluada por escala Child-Pugh y la presencia de osteoporosis/osteopenia en cualquier nivel.

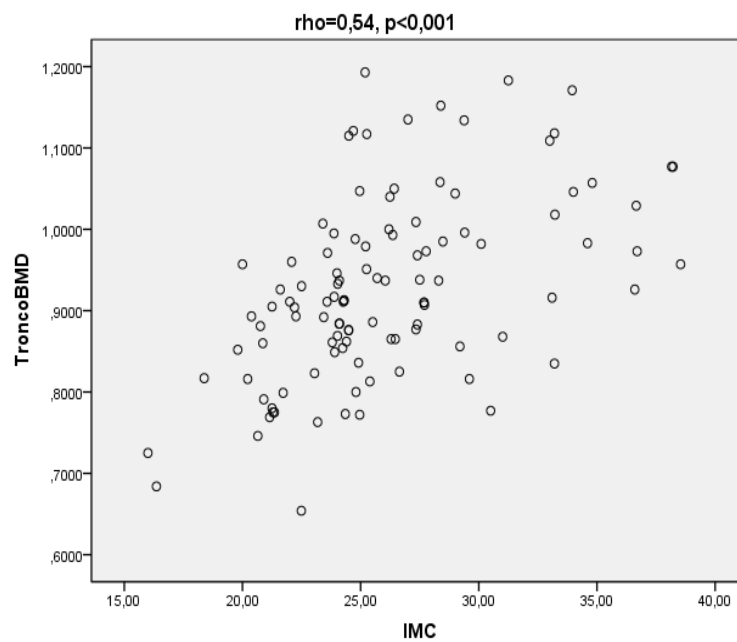
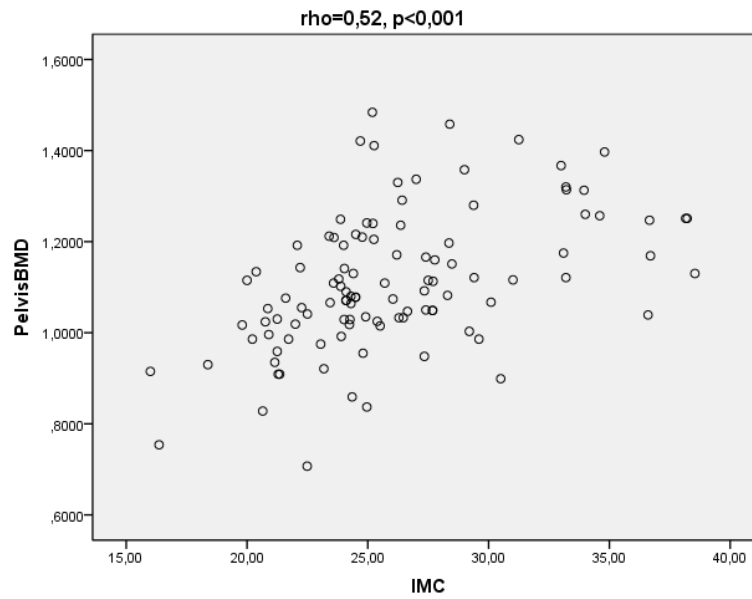
Por último, no encontramos asociación significativa entre la presencia de albúmina, protrombina y bilirrubina, y la presencia de osteoporosis en columna, cuello o la presencia de osteoporosis/osteopenia a cualquier nivel.

INDICE DE MASA CORPORAL Y VALORACIÓN NUTRICIONAL SUBJETIVA (VNS)

1.- IMC

Al analizar la relación entre masa ósea e índice de masa corporal (IMC), encontramos que existe asociación estadísticamente significativa en todos los compartimentos evaluados: cuello ($\rho = 0,27$, $p = 0,005$), L2L4 ($\rho = 0,40$, $p < 0,001$), cadera ($\rho = 0,38$, $p < 0,001$), brazos ($\rho = 0,40$, $p < 0,001$), piernas ($\rho = 0,49$, $p < 0,001$), tronco ($\rho = 0,54$, $p < 0,001$), costilla ($\rho = 0,50$, $p < 0,001$), pelvis ($\rho = 0,52$, $p < 0,001$), columna ($\rho = 0,50$, $p < 0,001$) y total ($\rho = 0,47$, $p < 0,001$), siendo especialmente relevantes las relaciones encontradas con la masa ósea a nivel de pelvis y tronco.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

2.- VNS

Al analizar qué ocurre con la valoración nutricional subjetiva no se encuentra relación con la masa ósea en ninguno de los compartimentos analizados.

Tampoco se encuentra asociación estadísticamente significativa con la presencia de osteoporosis a cualquier nivel y la valoración nutricional subjetiva.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,253 ^a	2	,324
Razón de verosimilitudes	2,280	2	,320
Asociación lineal por lineal	,707	1	,400
N de casos válidos	55		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,35.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

MASA ÓSEA Y COMPARTIMENTO GRASO

Al analizar la relación entre masa ósea y grasa encontramos:

			Piernas BMD	Tronco BMD	Total BMD	LeftArm Fat	RightArm Fat	Trunk Grasa	Total Graso	Pelvis BMD
Rho de Spearman	PiernasBMD	Coeficiente de correlación	1,000	,721**	,933**	,394**	,404**	,527**	,462**	,733**
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
		N	119	119	119	118	118	119	119	119
TroncoBMD	TroncoBMD	Coeficiente de correlación	,721**	1,000	,824**	,473**	,449**	,669**	,584**	,915**
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
		N	119	119	119	118	118	119	119	119
TotalBMD	TotalBMD	Coeficiente de correlación	,933**	,824**	1,000	,369**	,365**	,526**	,450**	,808**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
		N	119	119	119	118	118	119	119	119
LeftArmFat	LeftArmFat	Coeficiente de correlación	,394**	,473**	,369**	1,000	,940**	,805**	,840**	,489**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
		N	118	118	118	118	118	118	118	118
RightArmFat	RightArmFat	Coeficiente de correlación	,404**	,449**	,365**	,940**	1,000	,832**	,866**	,473**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
		N	118	118	118	118	118	118	118	118
TrunkGrasa	TrunkGrasa	Coeficiente de correlación	,527**	,669**	,526**	,805**	,832**	1,000	,965**	,638**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
		N	119	119	119	118	118	119	119	119
TotalGraso	TotalGraso	Coeficiente de correlación	,462**	,584**	,450**	,840**	,866**	,965**	1,000	,561**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
		N	119	119	119	118	118	119	119	119
PelvisBMD	PelvisBMD	Coeficiente de correlación	,733**	,915**	,808**	,489**	,473**	,638**	,561**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.
		N	119	119	119	118	118	119	119	119

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 30/05/2017 19:47:53

CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

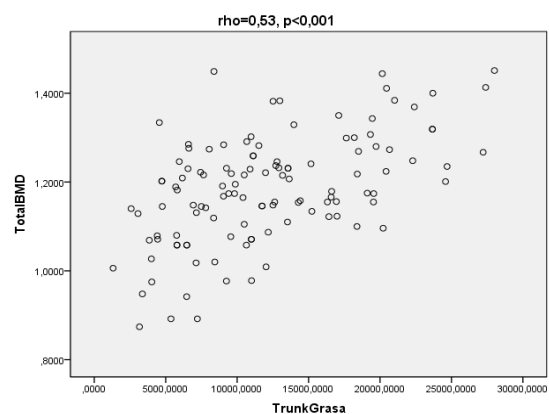
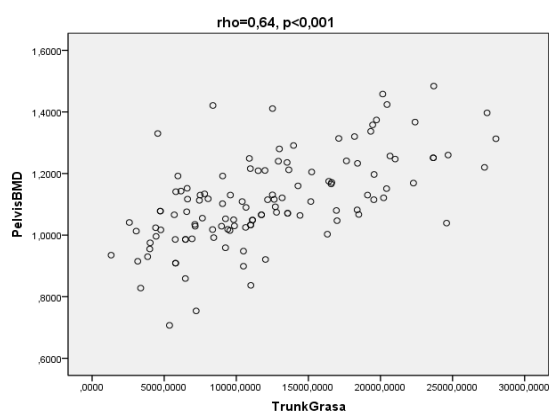
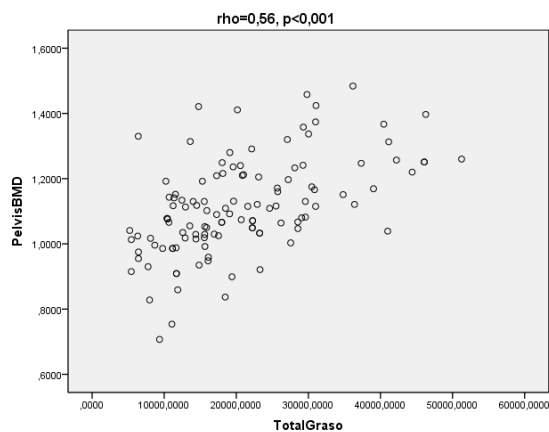
30/05/2017 21:14:55

MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

31/05/2017 18:47:51

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/06/2017 14:21:39



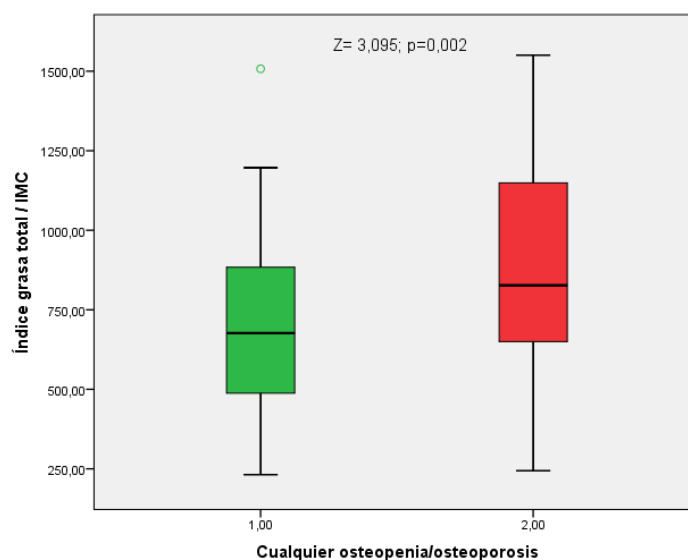
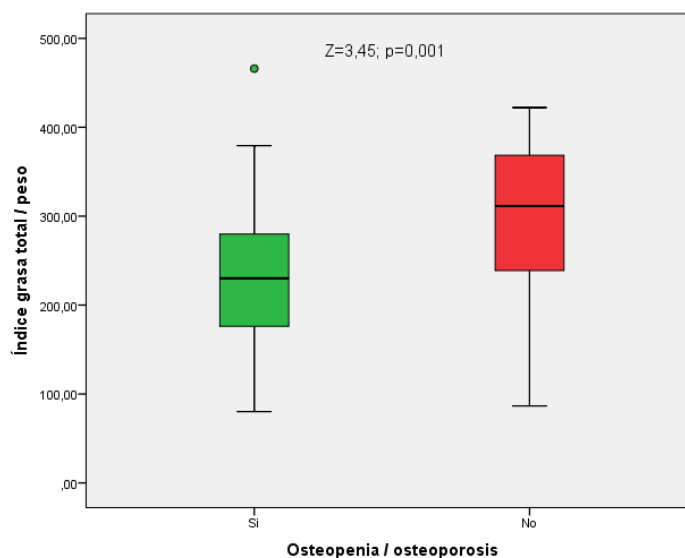
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Hemos calculado los índices masa grasa/peso y masa grasa/IMC. Al comparar la presencia de osteoporosis/osteopenia a cualquier nivel con esos índices (masa grasa/peso $Z = 3,45$, $p = 0,001$; y en el índice masa grasa/IMC $Z = 3,095$, $p = 0,002$), observamos que era inferior en aquellos que tenían osteoporosis/osteopenia a cualquier nivel.



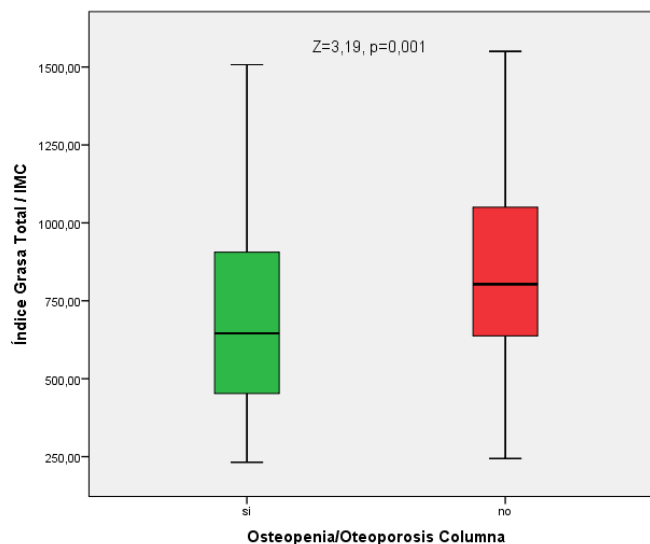
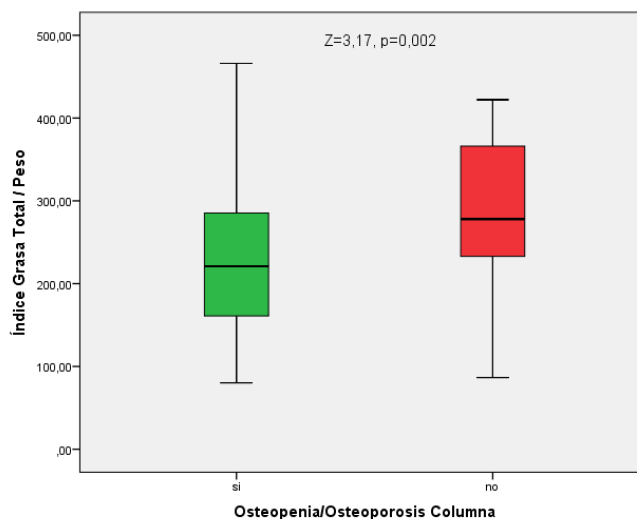
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Al comparar el índice masa grasa/peso con osteopenia/osteoporosis a nivel de la columna encontramos que era estadísticamente inferior en pacientes osteopénicos/osteoporóticos ($Z = 3,17$, $p = 0,002$), lo mismo ocurría cuando se analizaba el índice grasa/IMC ($Z = 3,19$, $p = 0,001$).



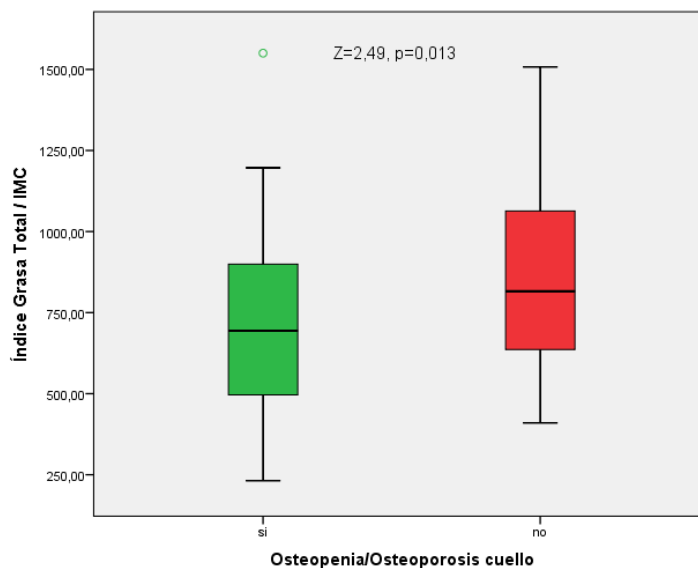
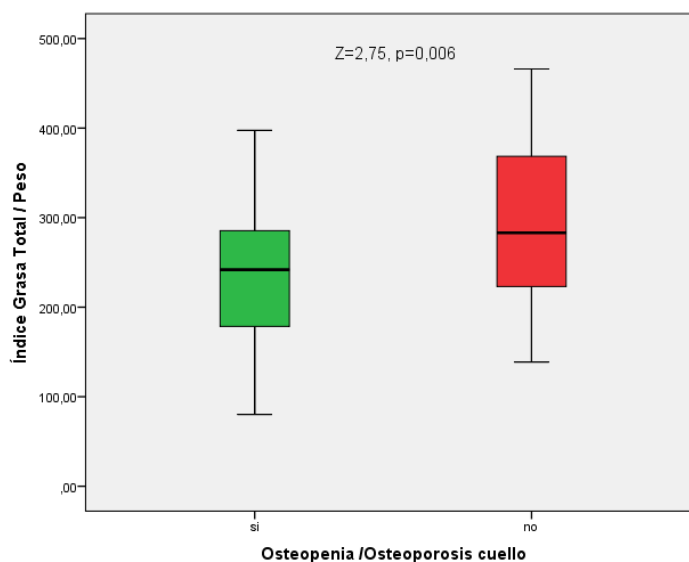
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Al comparar el índice masa grasa/peso con osteopenia/osteoporosis a nivel del cuello encontramos que era estadísticamente inferior en pacientes osteopénicos/osteoporóticos ($Z = 2,75$ $p = 0,006$), lo mismo ocurría cuando se analizaba el índice grasa/IMC ($Z = 2,49$, $p = 0,013$).



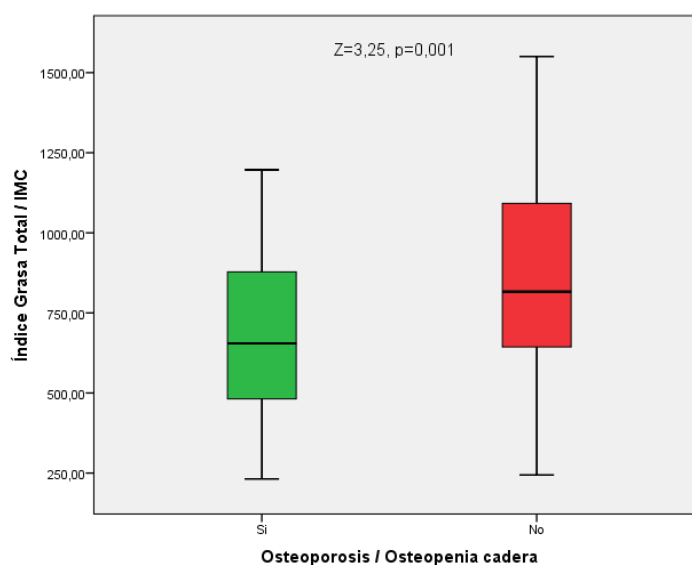
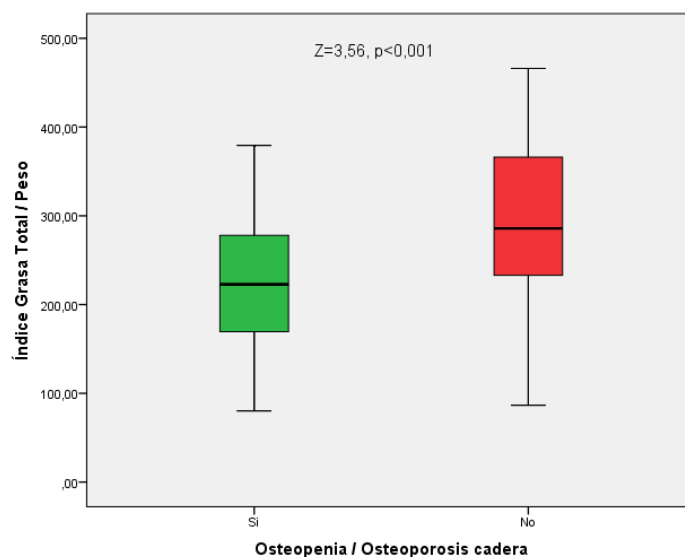
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Al comparar el índice masa grasa/peso con osteopenia/osteoporosis a nivel de la cadera total encontramos que era estadísticamente inferior en pacientes osteopénicos/osteoporóticos ($Z = 3,56$, $p < 0,001$), lo mismo ocurría cuando se analizaba el índice grasa/IMC ($Z = 3,25$, $p = 0,001$).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

MASA ÓSEA Y COMPARTIMENTO MAGRO

Las relaciones obtenidas con la masa magra son en general inferiores aunque también positivas, destacando la masa magra total con pelvis, tronco y costillas ($p < 0,001$ en todos los casos).

			Piernas BMD	Tronco BMD	Total BMD	Pelvis BMD	Total Magro
Rho de Spearman	PiernasBMD	Coefficiente de correlación	1,000	,721**	,933**	,733**	,352**
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,000
		N	119	119	119	119	119
	TroncoBMD	Coefficiente de correlación	,721**	1,000	,824**	,915**	,447**
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,000
		N	119	119	119	119	119
	TotalBMD	Coefficiente de correlación	,933**	,824**	1,000	,808**	,339**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,000
		N	119	119	119	119	119
	PelvisBMD	Coefficiente de correlación	,733**	,915**	,808**	1,000	,470**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,000
		N	119	119	119	119	119
TotalMagro	Coefficiente de correlación	,352**	,447**	,339**	,470**	1,000	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	.	
	N	119	119	119	119	119	

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 30/05/2017 19:47:53

CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

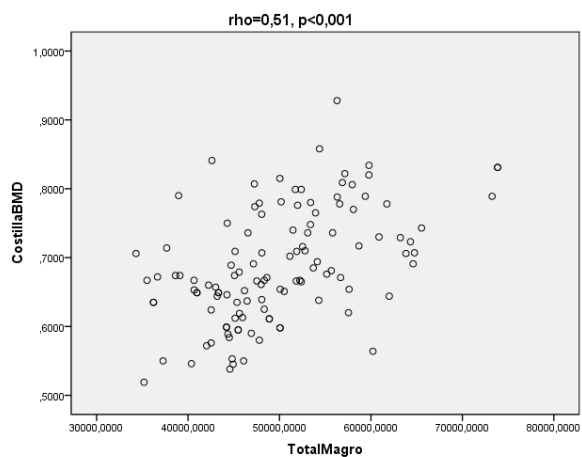
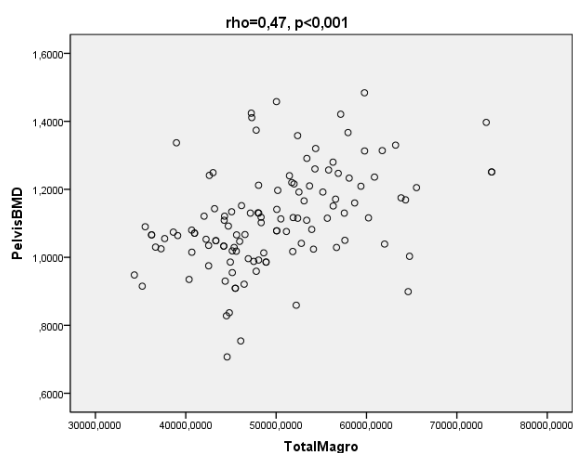
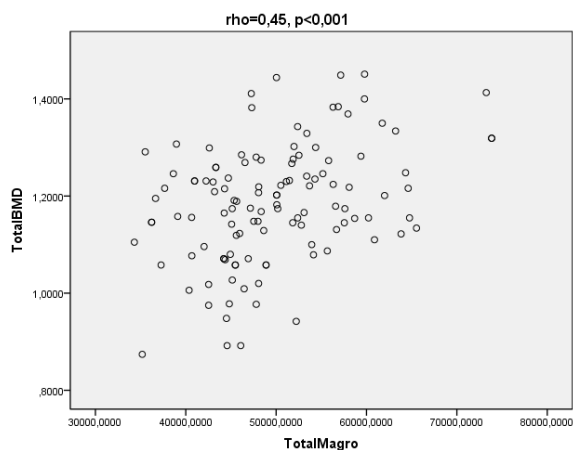
30/05/2017 21:14:55

MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

31/05/2017 18:47:51

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/06/2017 14:21:39



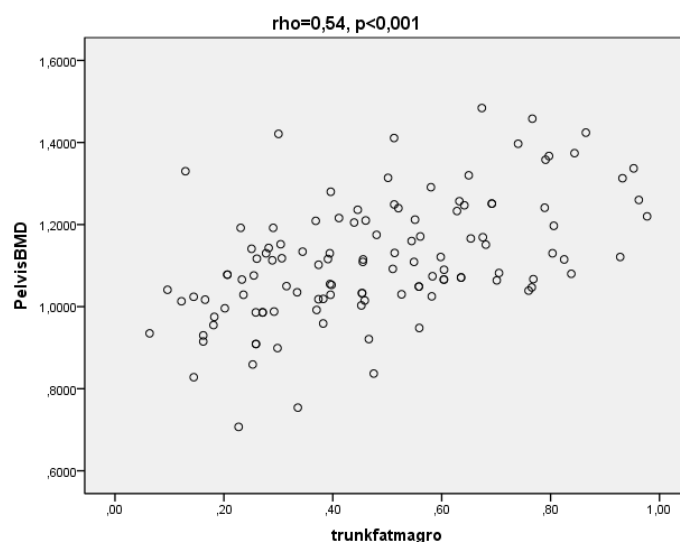
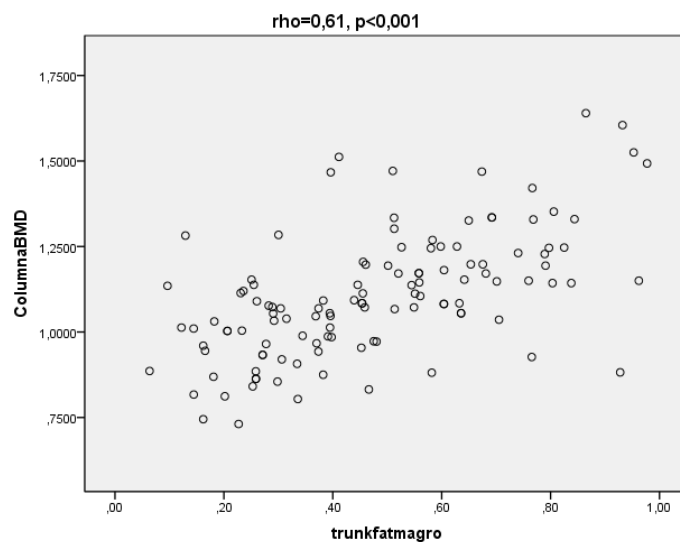
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Al relacionar los índices grasa / magro (total, tronco y extremidades) encontramos que guardaban relación significativa con el BMD a todos los niveles, destacando de nuevo la relación entre el BMD de la columna con la proporción grasa / magro a nivel de tronco ($\rho = 0,61, p < 0,001$), el BMD de la pelvis con la proporción grasa / magro a nivel de tronco ($\rho = 0,54, p < 0,001$) y la relación grasa / magro a nivel de extremidades con el BMD de la columna ($\rho = 0,44, p < 0,001$).

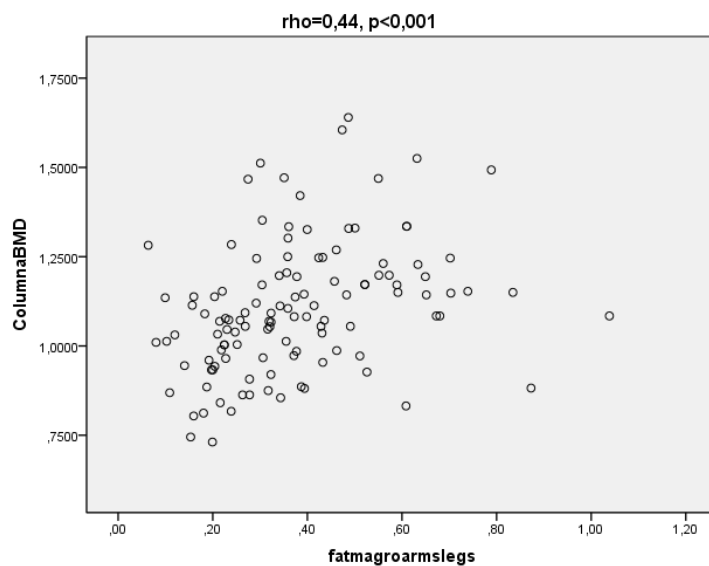


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

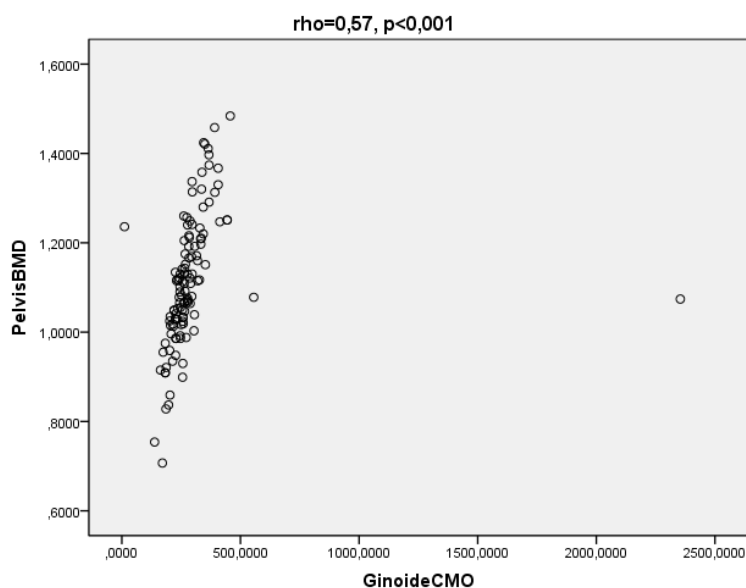
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



La distribución androide o ginecoide de la grasa también guarda relación estrecha con el BMD a cualquier nivel, destacando de nuevo, la relación con el BMD a nivel de tronco, pelvis y columna ($p < 0,001$ en todos los casos).

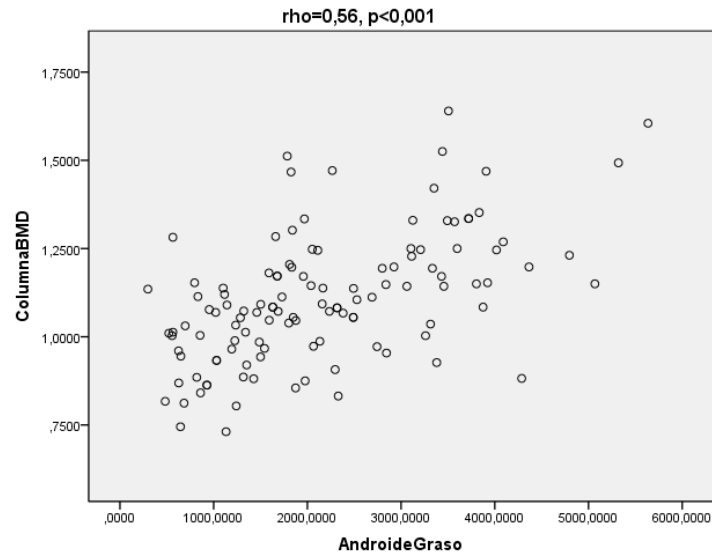


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



En cambio, la relación entre grasa de piernas y grasa de tronco con el BMD es en general inversa, siendo significativo a nivel de la columna, tronco, costillas y pelvis, como se ve en la tabla adjunta.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

			Tronco BMD	Pelvis BMD	Costilla BMD	Columna BMD	Índice grasa- piernas/grasa -tronco
Rho de Spearman	TroncoBMD	Coeficiente de correlación	1,000	,915**	,877**	,912**	-,304**
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,000	,001
		N	119	119	119	119	118
	PelvisBMD	Coeficiente de correlación	,915**	1,000	,759**	,757**	-,236*
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,000	,010
		N	119	119	119	119	118
	CostillaBMD	Coeficiente de correlación	,877**	,759**	1,000	,753**	-,320**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000	,000
		N	119	119	119	119	118
	ColumnaBMD	Coeficiente de correlación	,912**	,757**	,753**	1,000	-,288**
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	.	,002
		N	119	119	119	119	118
legfattrunkfat	Coeficiente de correlación	-,304**	-,236*	-,320**	-,288**	1,000	
	Sig. (bilateral)	,001	,010	,000	,002	.	
	N	118	118	118	118	118	

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

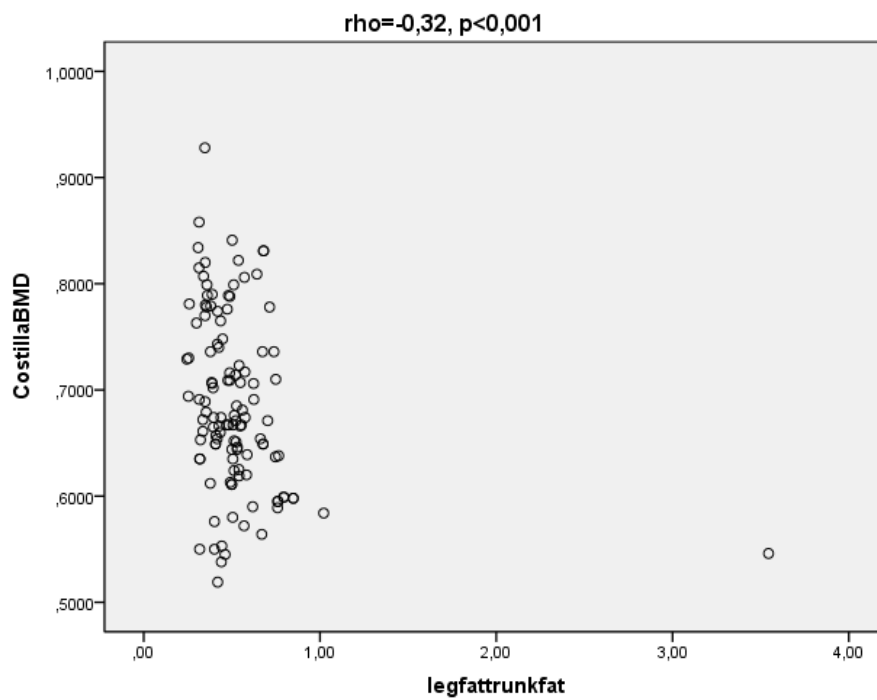
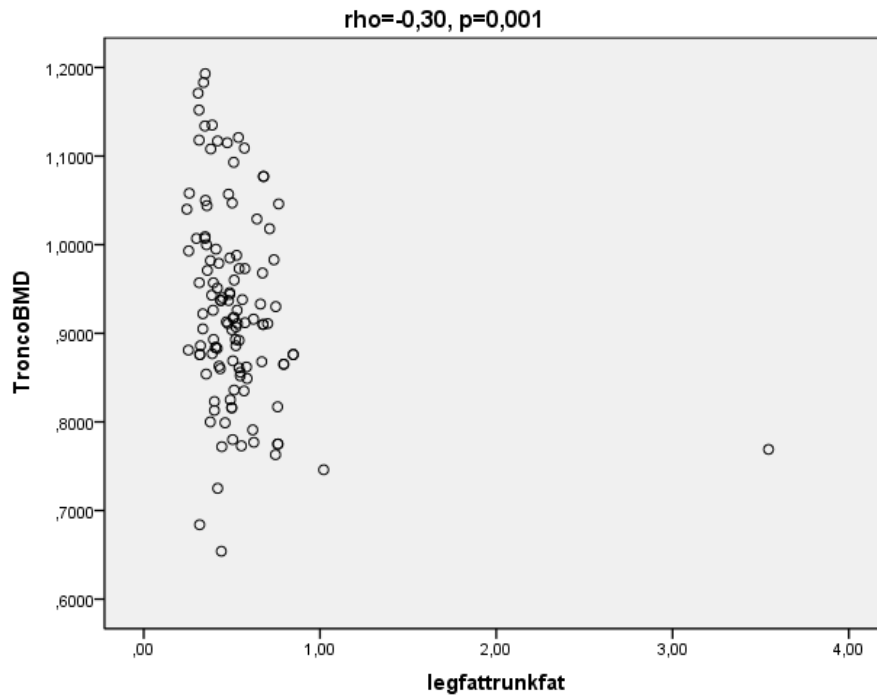
* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

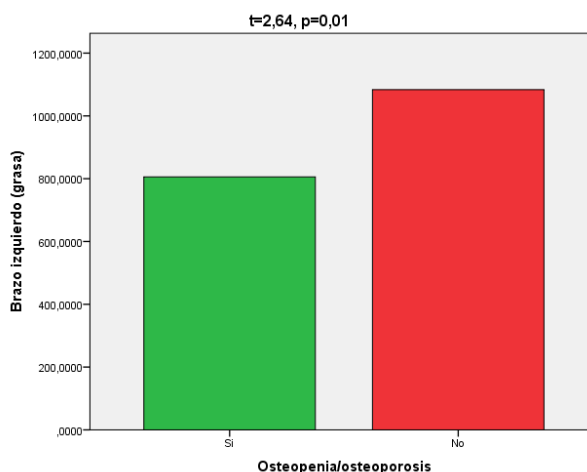
Código de verificación: F4kl5eYe

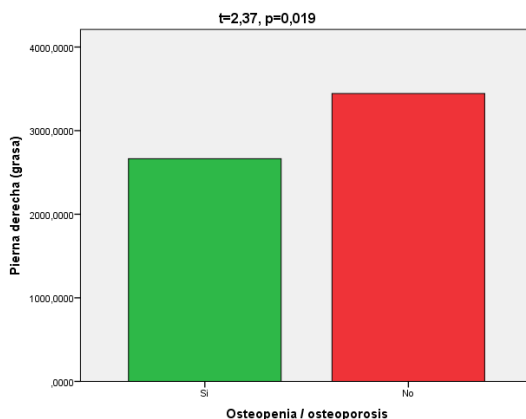
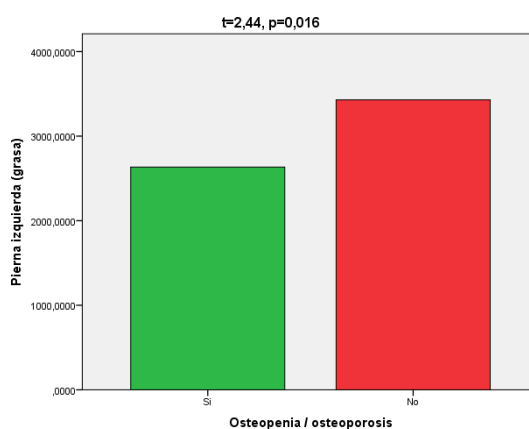
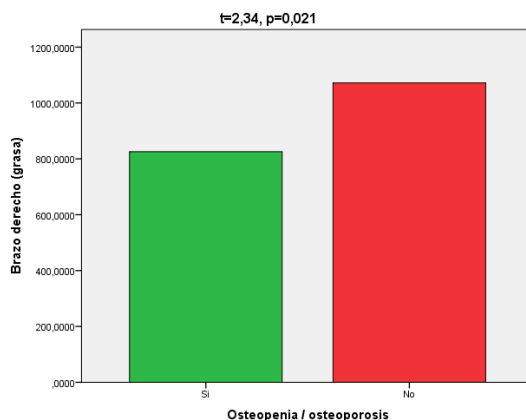
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

COMPOSICIÓN CORPORAL

Los pacientes que tenían osteopenia/osteoporosis a cualquier nivel, mostraban diferencias significativas en la cantidad total corporal de grasa, así como la cuantía de grasa en cualquiera de los compartimentos corporales estudiados. De hecho, los pacientes con osteoporosis/osteopenia presentaban niveles de grasa más bajos a nivel de brazo izquierdo ($t = 2,64$, $p = 0,01$), brazo derecho ($t = 2,34$, $p = 0,021$), pierna izquierda ($t = 2,44$, $p = 0,016$), pierna derecha ($t = 2,37$, $p = 0,019$), grasa a nivel de tronco ($t = 2,66$, $p = 0,009$), grasa total ($t = 3,31$, $p = 0,001$).

MASA GRASA	OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS (n = 69)	NORMALES (n = 47)	t, p
Brazo izquierdo	805,90 ± 442,60	1083,77 ± 620,56	t = 2,64, p = 0,01
Brazo derecho	825,59 ± 518,78	1071,79 ± 605,89	t = 2,34, p = 0,021
Pierna izquierda	2633,96 ± 1559,86	3429,53 ± 1936,28	t = 2,44, p = 0,016
Pierna derecha	2663,33 ± 1601,45	3443,83 ± 1929,88	t = 2,37, p = 0,019
Tronco	10856,09 ± 7652,65	14581,06 ± 7061,14	t = 2,66, p = 0,009
Total	17830,46 ± 8906,12	24388,68 ± 11436,73	t = 3,31, p = 0,001



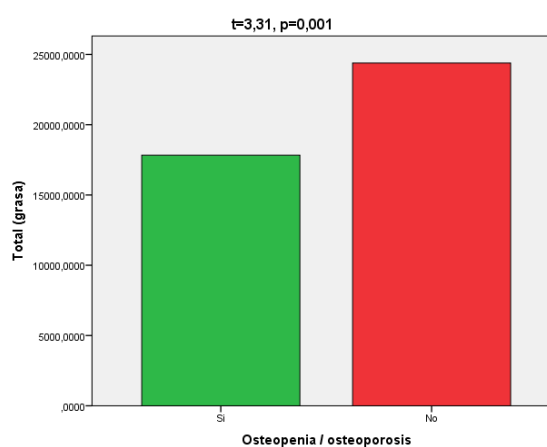
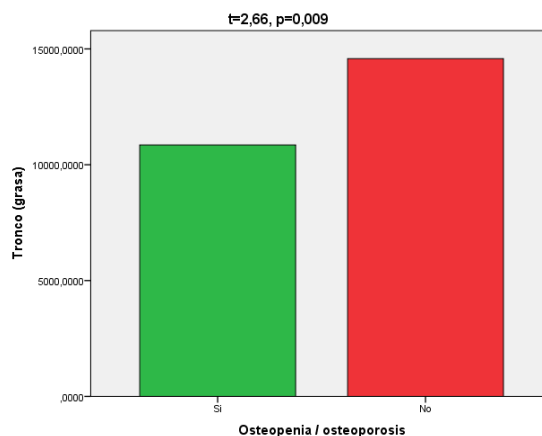


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Los pacientes que tenían osteoporosis a nivel de columna lumbar, mostraban diferencias significativas en la cantidad total corporal de grasa y presentaban niveles de grasa más bajos a nivel de brazo derecho ($t = 2,84, p = 0,008$), grasa a nivel de tronco ($t = 4,20, p < 0,001$) y grasa total ($t = 3,32, p = 0,003$). Además, existe una tendencia a alcanzar la significación estadística en brazo izquierdo ($t = 1,73, p = 0,086$).

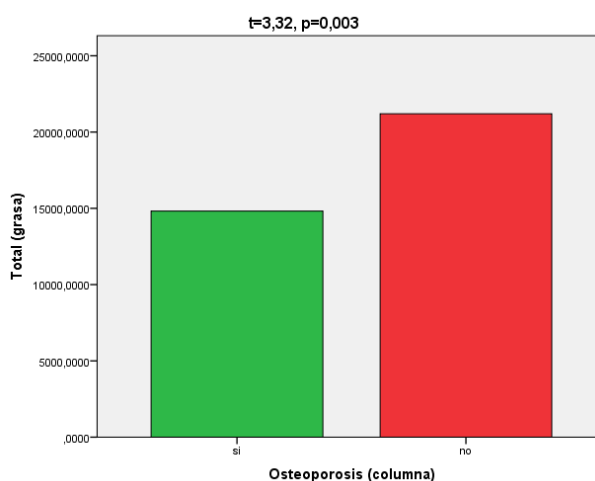
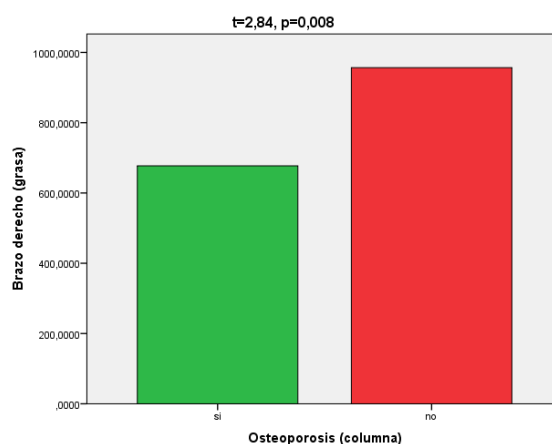
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

MASA GRASA	OSTEOPOROSIS (n = 13)	NORMALES (n = 103)	t, p
Brazo izquierdo	667,23 ± 271,16	948,93 ± 555,36	t = 1,73, p = 0,086
Brazo derecho	677,15 ± 286,75	956,67 ± 585,73	t = 2,84, p = 0,008
Pierna izquierda	2286,92 ± 1094,42	3040,79 ± 1811,40	t = 1,46, p = 0,146
Pierna derecha	2355,92 ± 1121,10	3058,28 ± 1831,03	t = 1,35, p = 0,180
Tronco	8120,92 ± 3005,80	12901,05 ± 7853,80	t = 4,20, p < 0,001
Total	14823,23 ± 5789,84	21202,60 ± 10728,76	t = 3,32, p = 0.003

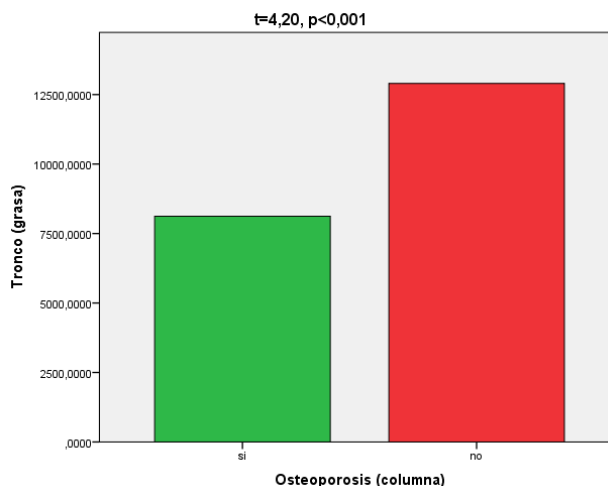


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

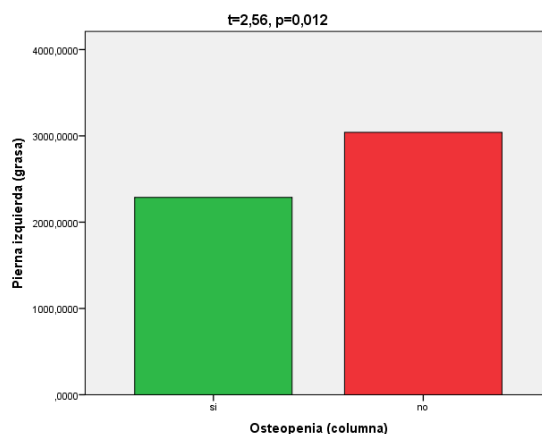
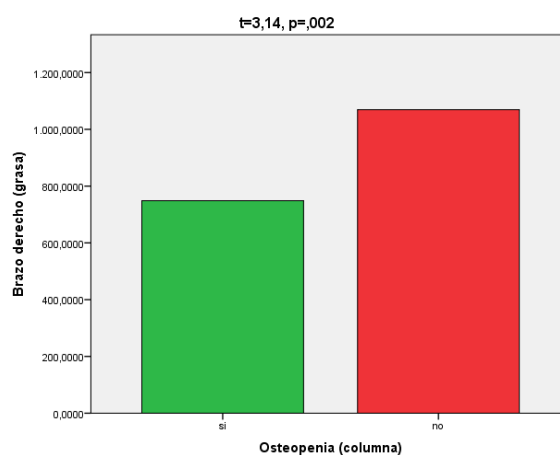
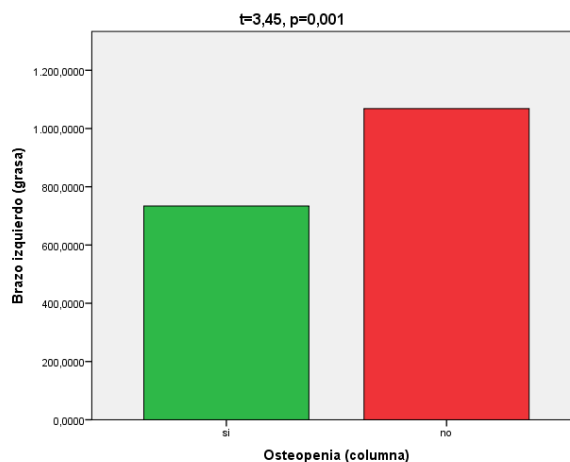
Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Los pacientes que tenían osteopenia a nivel de columna lumbar, mostraban diferencias significativas en la cantidad total corporal de grasa, así como la cuantía de grasa en cualquiera de los compartimentos corporales estudiados. De hecho, los pacientes con osteopenia presentaban niveles de grasa más bajos a nivel de brazo izquierdo ($t = 3,45$, $p = 0,001$), brazo derecho ($t = 3,14$, $p = 0,002$), pierna izquierda ($t = 2,56$, $p = 0,012$), pierna derecha ($t = 2,37$, $p = 0,019$), grasa a nivel de tronco ($t = 2,20$, $p = 0,30$), grasa total ($t = 3,34$, $p = 0,001$).

MASA GRASA	OSTEOPENIA (n = 52)	NORMALES (n = 64)	t, p
Brazo izquierdo	734,15 ± 460,38	1068,25 ± 551,79	t = 3,45, p = 0,001
Brazo derecho	748,61 ± 504,59	1068,94 ± 576,71	t = 3,14, p = 0,002
Pierna izquierda	2502,94 ± 1627,46	3324,66 ± 1786,90	t = 2,56, p = 0,012
Pierna derecha	2554,33 ± 1696,68	3325,08 ± 1776,80	t = 2,37, p = 0,019
Tronco	10669,31 ± 8568,04	13743,37 ± 6484,0	t = 2,20, p = 0,30
Total	13032,14 ± 9440,95	23295,30 ± 10496,98	t = 3,34, p = 0,001

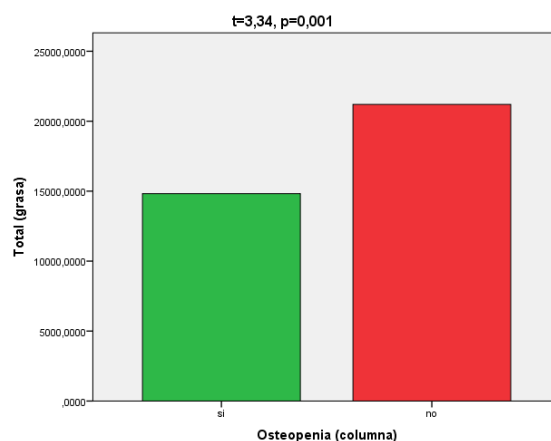
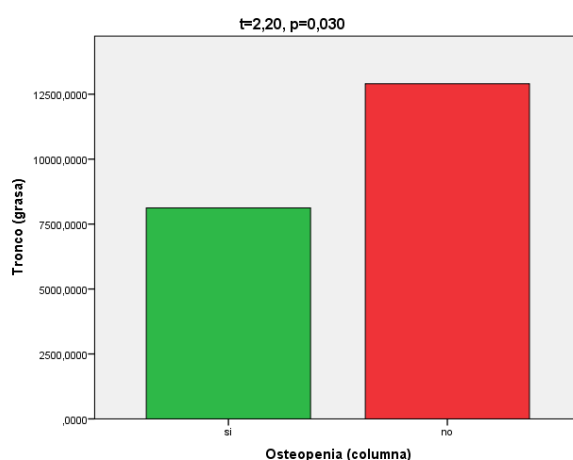
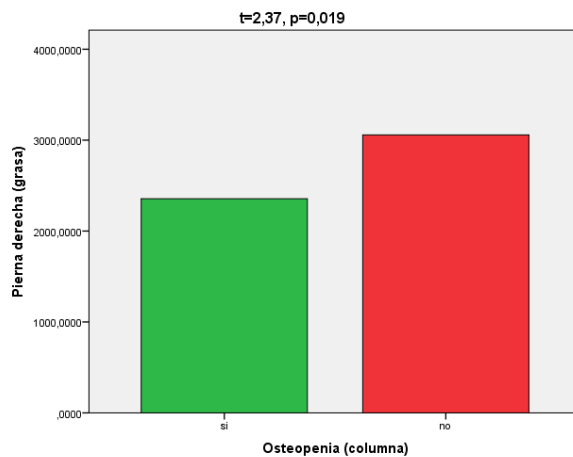


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

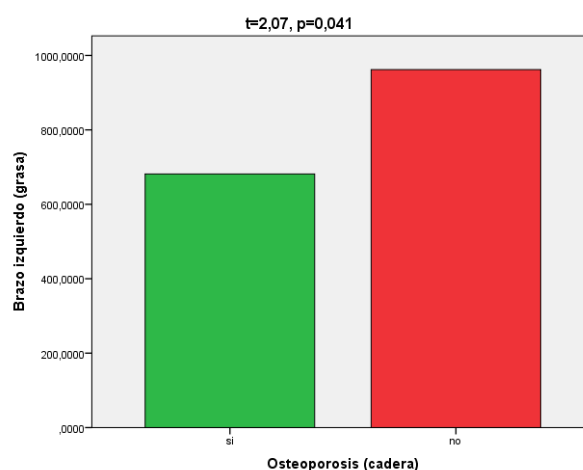
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Los pacientes que tenían osteoporosis a nivel de cadera, mostraban diferencias significativas en la cantidad total corporal de grasa y presentaban niveles de grasa más bajos a nivel de brazo izquierdo ($t = 2,07$, $p = 0,041$), grasa a nivel de tronco ($t = 2,13$, $p = 0,035$) y grasa total ($t = 2,19$, $p = 0,03$). Además, existe una tendencia a alcanzar la significación estadística en pierna derecha ($t = 1,80$, $p = 0,075$).

MASA GRASA	OSTEOPOROSIS CADERA (n = 18)	NORMALES (n = 98)	t, p
Brazo izquierdo	681,39 ± 378,51	962,03 ± 552,04	t = 2,07, p = 0,041
Brazo derecho	747,89 ± 523,26	957,94 ± 570,37	t = 1,45, p = 0,149
Pierna izquierda	2306,72 ± 1454,85	3075,61 ± 1789,54	t = 1,72, p = 0,088
Pierna derecha	2294,17 ± 1397,16	3105,46 ± 1815,04	t = 1,80, p = 0,075
Tronco	8905,39 ± 4750,31	13000,85 ± 7881,25	t = 2,13, p = 0,035
Total	15587,17 ± 8467,66	21387,76 ± 10591,90	t = 2,19, p = 0,030

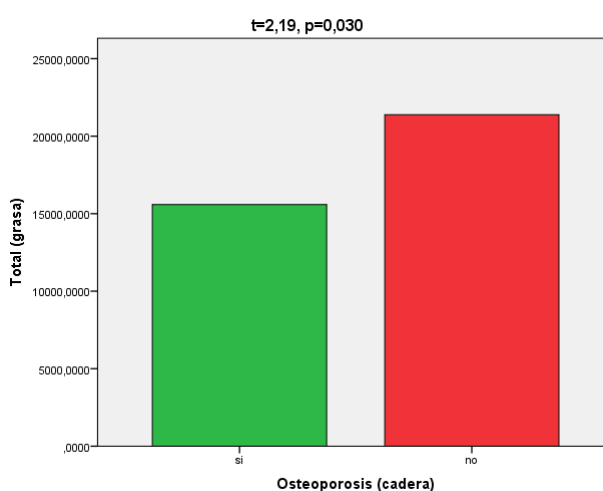
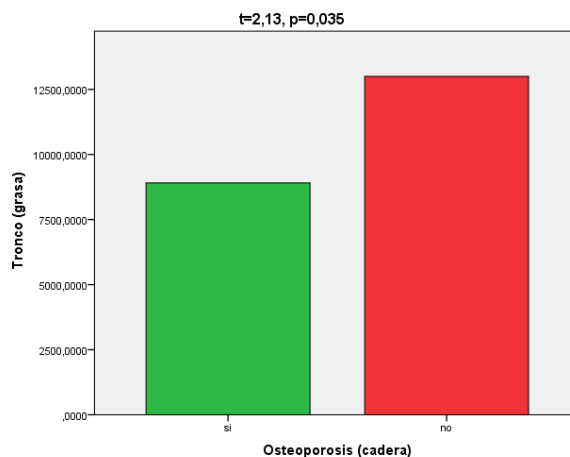


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Los pacientes que tenían osteopenia a nivel de la cadera, mostraban diferencias significativas en la cantidad total corporal de grasa, así como la cuantía de grasa en cualquiera de los compartimentos corporales estudiados. De hecho, presentaban niveles de grasa más bajos a nivel de brazo izquierdo ($t = 3,04$, $p = 0,003$), brazo derecho ($t = 2,58$, $p = 0,012$), pierna izquierda ($t = 2,39$, $p = 0,019$), pierna derecha ($t = 2,35$, $p = 0,021$), grasa a nivel de tronco ($t = 2,90$, $p = 0,005$) y grasa total ($t = 2,85$, $p = 0,006$).

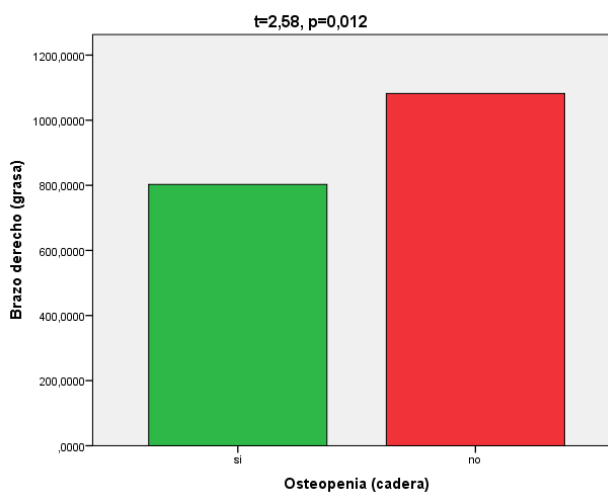
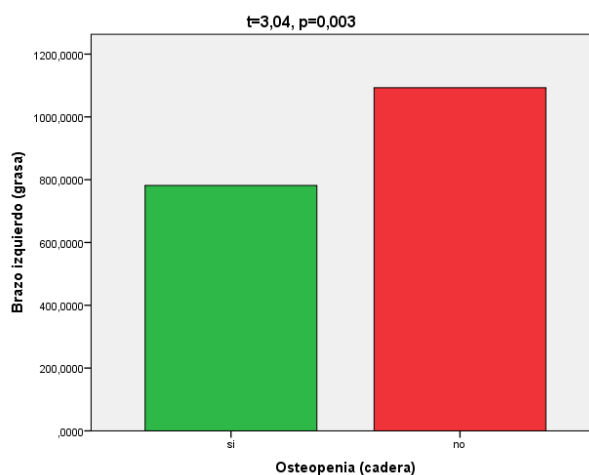
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

MASA GRASA	OSTEOPENIA CADERA (n = 65)	NORMALES (n = 51)	t, p
Brazo izquierdo	781,60 ± 388,00	1092,94 ± 644,80	t = 3,04, p = 0,003
Brazo derecho	802,52 ± 442,95	1081,88 ± 664,76	t = 2,58, p = 0,012
Pierna izquierda	2600,97 ± 1354,58	3409,18 ± 2095,29	t = 2,39, p = 0,019
Pierna derecha	2625,71 ± 1360,38	3430,57 ± 2125,07	t = 2,35, p = 0,021
Tronco	10487,55 ± 5005,26	14758,61 ± 9527,93	t = 2,90, p = 0,005
Total	18008,17 ± 8260,75	23647,82 ± 12113,28	t = 2,85, p = 0,006

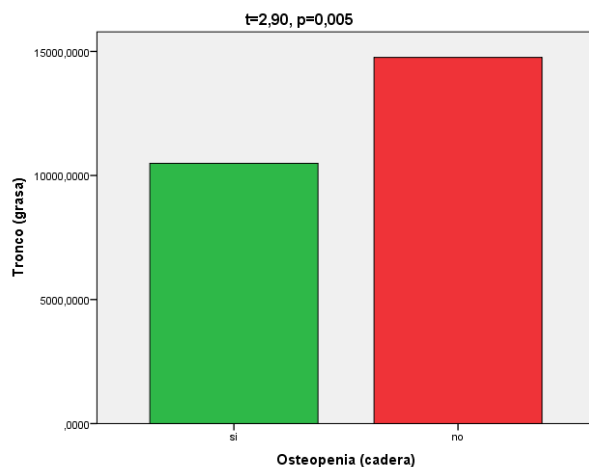
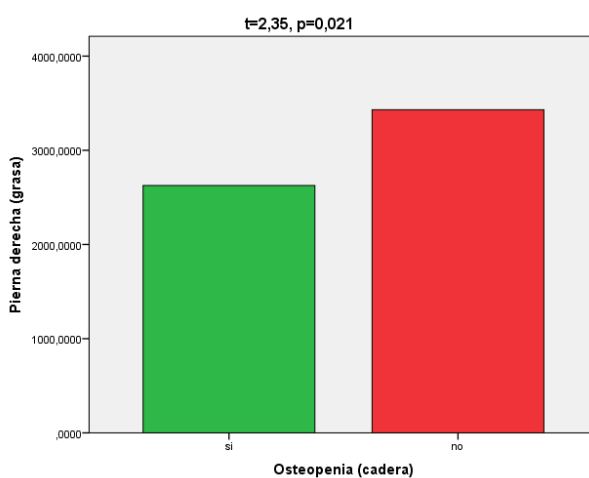
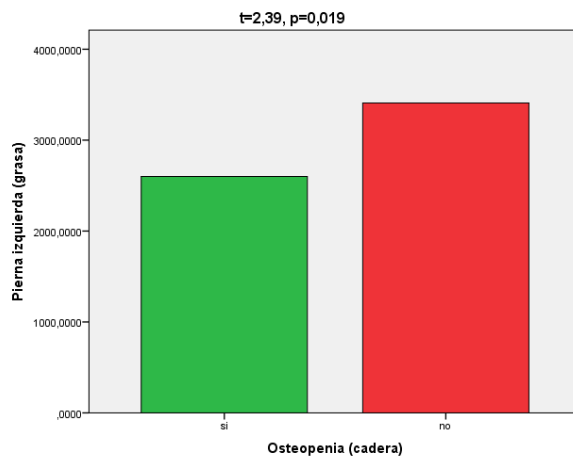


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

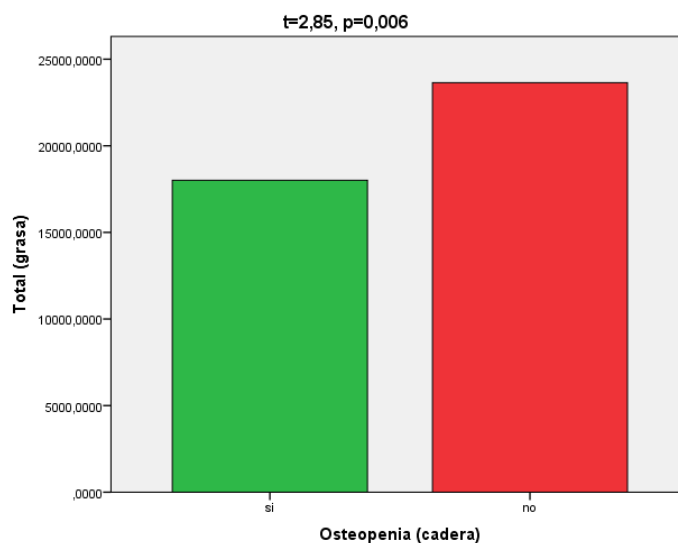


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

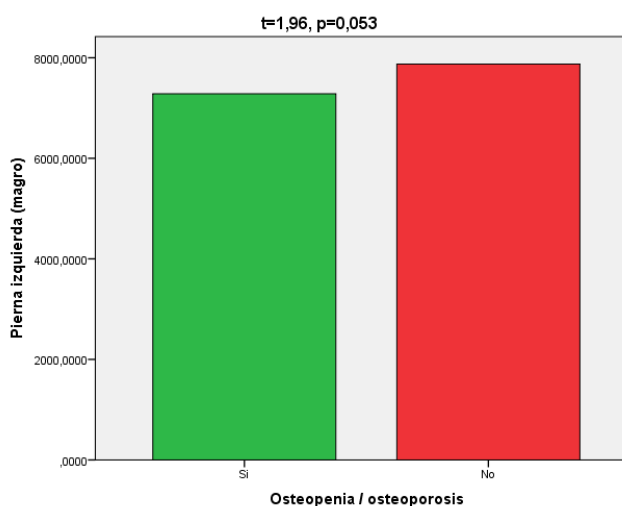
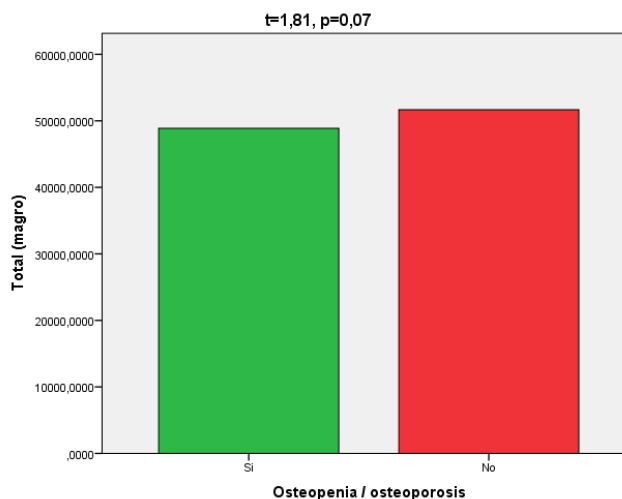
Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



En contraste, ninguna de las áreas de tejido magro mostró diferencias significativas entre pacientes con osteopenia/osteoporosis/no osteoporosis, aunque se observó una tendencia casi significativa ($t = 1,81$, $p = 0,07$) en lo que respecta al magro total y el magro de pierna izquierda ($t = 1,96$, $p = 0,053$), ligeramente inferiores en los pacientes con osteopenia/osteoporosis que los que no.

MASA MAGRA	OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS (n = 69)	NORMALES (n = 47)	t, p
Brazo izquierdo	2768,55 ± 963,61	2861,04 ± 759,30	t = 0,55, p = 0,58
Brazo derecho	2710,65 ± 564,71	2803,42 ± 731,61	t = 0,67, p = 0,44
Pierna izquierda	7284,51 ± 1407,68	7873,13 ± 1825,24	t = 1,96, p = 0,053
Pierna derecha	7353,80 ± 1457,49	7891,34 ± 1780,36	t = 1,78, p = 0,078
Tronco	25017,78 ± 4358,00	26315,43 ± 4723,96	t = 1,52, p = 0,131
Total	48877,68 ± 7677,22	51672,64 ± 8844,15	t = 1,81, p = 0,073



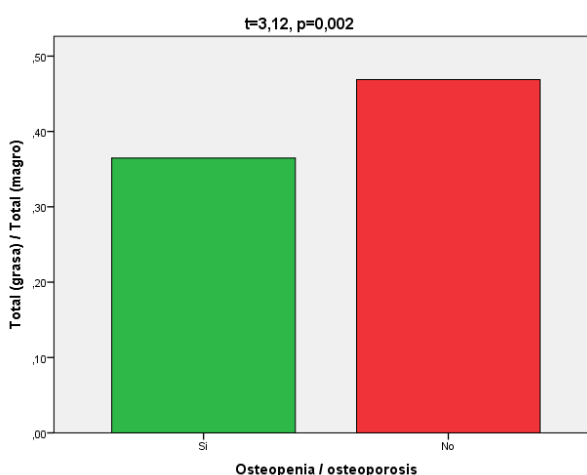
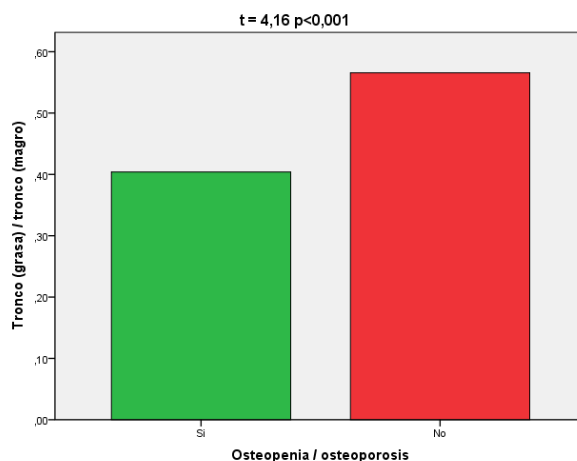
Al calcular el cociente grasa de tronco/tejido magro de tronco y grasa total/tejido magro total encontramos que los que tenían osteoporosis/osteopenia a cualquier nivel, tenían un menor cociente grasa/magro que los que no, tanto a nivel de tronco ($t = 4,16$ $p < 0,001$), como total ($t = 3,12$, $p = 0,02$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Por lo tanto, de lo expuesto hasta ahora se desprende que los factores que influyen de manera independiente dependen más de la composición corporal que de la función hepática o de la cuantía de ingesta etílica. Para confirmar estos extremos hemos procedido a hacer diversos análisis de regresión logística:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

I. Analizando únicamente parámetros nutricionales:

- a) Con osteoporosis u osteopenia a cualquier nivel: incluyendo grasa en tronco, grasa total, masa magra total, masa magra en pierna izquierda e IMC, vemos que únicamente se seleccionan las dos variables relacionadas con la grasa por delante del IMC pese a que la relación en el análisis univariante era más estrecha con el IMC. Estos resultados no se modifican si incluimos la relación grasa/magra total o a nivel de tronco, ni tampoco si incluimos la grasa ginecoide o la grasa androide. . Esto se observa también incluyendo el índice grasa/peso y grasa/IMC.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a GrasaTronco	,000	,000	15,312	1	,000	1,000
Constante	-2,393	,543	19,415	1	,000	,091
Paso 2 ^b GrasaTronco	,000	,000	9,395	1	,002	1,000
GrasaTotal	,000	,000	5,123	1	,024	1,000
Constante	-2,358	,563	17,541	1	,000	,095

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GrasaTronco.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: GrasaTotal.

- b) Con osteoporosis/osteopenia en la columna: incluyendo grasa en tronco, grasa total, masa magra total, masa magra en pierna izquierda e IMC; vemos que únicamente se selecciona la grasa en el tronco. . Esto se observa también incluyendo el índice grasa/peso y grasa/IMC.

Variación en la ecuación

	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a GrasaTronco	,000	,000	12,655	1	,000	1,000
Constante	-1,460	,489	8,918	1	,003	,232

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GrasaTronco.

- c) Con osteoporosis/osteopenia en el cuello: incluyendo grasa en tronco, grasa total, masa magra total, masa magra en pierna izquierda e IMC: vemos que se obtiene un resultado similar. . Esto se observa también incluyendo el índice grasa/peso y grasa/IMC.

Variación en la ecuación

	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a GrasaTronco	,000	,000	9,830	1	,002	1,000
Constante	-1,832	,496	13,612	1	,000	,160

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GrasaTronco.

- d) Con osteoporosis/osteopenia en la cadera total: incluyendo grasa en tronco, grasa total, masa magra total, masa magra en pierna izquierda e IMC; vemos que se obtiene un resultado similar. . Esto se observa también incluyendo el índice grasa/peso y grasa/IMC.

Variación en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a GrasaTronco	,000	,000	14,916	1	,000	1,000
Constante	-1,846	,508	13,201	1	,000	,158

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GrasaTronco.

II. Incluyendo además función hepática (valorada como Child-Pugh), gramos y tiempo de consumo de alcohol:

- a) Con osteoporosis u osteopenia a cualquier nivel: incluyendo grasa en tronco, grasa total, masa magra total, masa magra en pierna izquierda, IMC, función hepática (valorada como Child-Pugh), gramos y tiempo de consumo de alcohol:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a GrasaTronco	,000	,000	15,312	1	,000	1,000
Constante	-2,393	,543	19,415	1	,000	,091
Paso 2 ^b GrasaTronco	,000	,000	9,395	1	,002	1,000
GrasaTotal	,000	,000	5,123	1	,024	1,000
Constante	-2,358	,563	17,541	1	,000	,095

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GrasaTronco.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: GrasaTotal.

- b) Con osteoporosis/osteopenia en la columna: incluyendo grasa en tronco, grasa total, masa magra total, masa magra en pierna izquierda, IMC, función hepática (valorada como Child-Pugh), gramos y tiempo de consumo de alcohol:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a GrasaTronco	,000	,000	12,655	1	,000	1,000
Constante	-1,460	,489	8,918	1	,003	,232

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GrasaTronco

- c) Con osteoporosis/osteopenia en el cuello: incluyendo grasa en tronco, grasa total, masa magra total, masa magra en pierna izquierda, IMC, función hepática (valorada como Child-Pugh), gramos y tiempo de consumo de alcohol:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a GrasaTronco	,000	,000	9,830	1	,002	1,000
Constante	-1,832	,496	13,612	1	,000	,160

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GrasaTronco.

- d) Con osteoporosis/osteopenia en la cadera total: incluyendo grasa en tronco, grasa total, masa magra total, masa magra en pierna izquierda, IMC, función hepática (valorada como Child-Pugh), gramos y tiempo de consumo de alcohol: vemos que se obtiene un resultado similar.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a GrasaTronco	,000	,000	14,916	1	,000	1,000
Constante	-1,846	,508	13,201	1	,000	,158

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GrasaTronco.

Cuando realizado un análisis de regresión múltiple comparando BMD total con IMC, masa grasa total y masa magra total, vemos que el único parámetro que se relaciona de forma independiente es el peso corporal. Este resultado no se modifica al incluir también la edad, pero es llamativo que si añadimos la obesidad androide es éste parámetro el que es seleccionado en primer lugar, desplazando la variable peso; en segundo lugar entra de esta forma la masa magra total, siendo la única vez que ese

parámetro es seleccionado. Un resultado parecido se obtiene al comparar el BMD de piernas de forma directa con el peso.

Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	,886	,051		17,267	,000
Peso	,004	,001	,501	5,938	,000

a. Variable dependiente: TotalBMD

Al relacionar el BMD a nivel de columna con los parámetros anteriormente citados, vemos que la variable que guarda relación independiente es la masa grasa total. La masa grasa también sale como principal factor independiente con la cadera global.

En cambio, el BMD a nivel de brazo se relaciona de forma directa con el IMC.

Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	,992	,045		21,902	,000
GrasaTotal	7,658E-6	,000	,360	3,896	,000

a. Variable dependiente: BMDL2L4

Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	,814	,037		21,861	,000
GrasaTotal	8,203E-6	,000	,448	5,090	,000

a. Variable dependiente: TotalHIPBMD

Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	,708	,070		10,188	,000
IMC	,013	,003	,448	5,142	,000

a. Variable dependiente: BrazoBMD

Al relacionar el BMD de costillas con los parámetros citados, vemos que guarda relación independiente con total grasa y total magro por ese orden.

Coeficientes^a

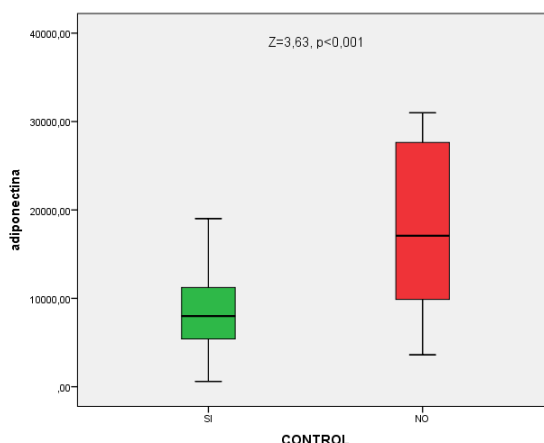
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	,600	,016		37,910	,000
GrasaTotal	4,158E-6	,000	,511	6,088	,000
2 (Constante)	,455	,041		11,147	,000
GrasaTotal	2,953E-6	,000	,363	4,118	,000
MagroTotal	3,392E-6	,000	,335	3,803	,000

a. Variable dependiente: CostillaBMD

ADIPOQUINAS

- **Adiponectina**

Encontramos que existían diferencias significativas entre pacientes y controles en lo que respecta a los niveles de adiponectina ($Z = 3,63$, $p < 0,01$), siendo más elevados los niveles en los pacientes que en los controles.



a) Adiponectina y alcoholismo.

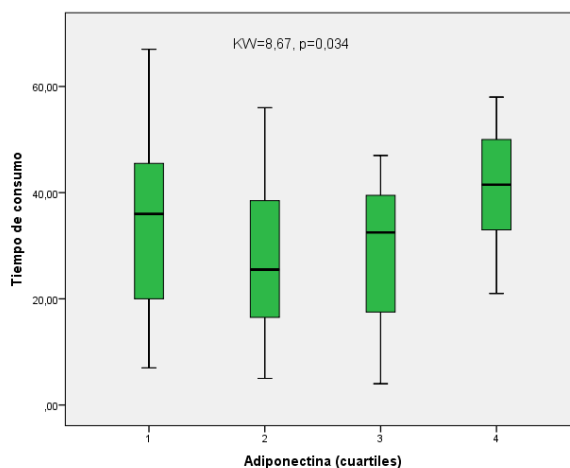
No existe relación entre los niveles de adiponectina y consumo diario de alcohol, niveles de VCM, ni de GGT. En cambio, encontramos una relación estadísticamente significativa entre los niveles de adiponectina y el tiempo de consumo en años, observándose una tendencia (en U), a niveles de adiponectina más elevados en consumos más prolongados ($KW = 8,67$, $p = 0,034$).

Estadísticos de contraste^{a,b}

	GrOH	TiempoConsumo	VCM	GGT
Chi-cuadrado	,176	8,670	3,520	5,134
gl	3	3	3	3
Sig. asintót.	,981	,034	,318	,162

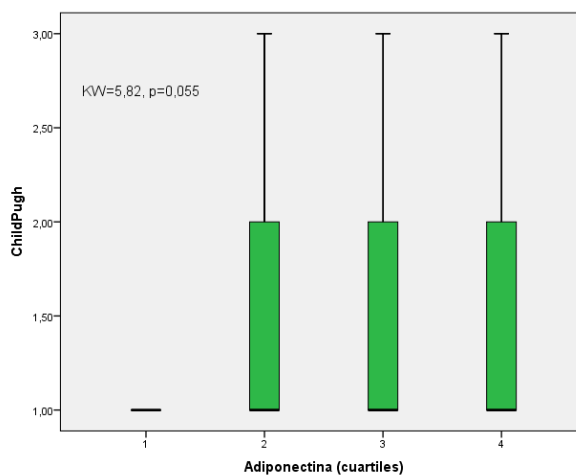
a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Cuartadip



b) Adiponectina y función hepática.

Encontramos una relación inversa entre niveles de adiponectina y los valores de actividad de protrombina ($\rho = -0,26$, $p = 0,041$), existiendo una tendencia a la relación directa con la bilirrubina total ($\rho = 0,23$, $p = 0,06$) y con el Child Pugh (KW 5,82, $p = 0,055$). Como puede apreciarse en la gráfica siguiente, estas diferencias se deben a que los niveles de adiponectina más bajos, pertenecen a los pacientes con mejor función hepática (todos Child A). Al comparar la adiponectina entre cirróticos/no cirróticos/controles, vemos que existen marcadas diferencias entre grupos correspondiendo los niveles más elevados a los cirróticos (KW = 14,35, $p = 0,001$).

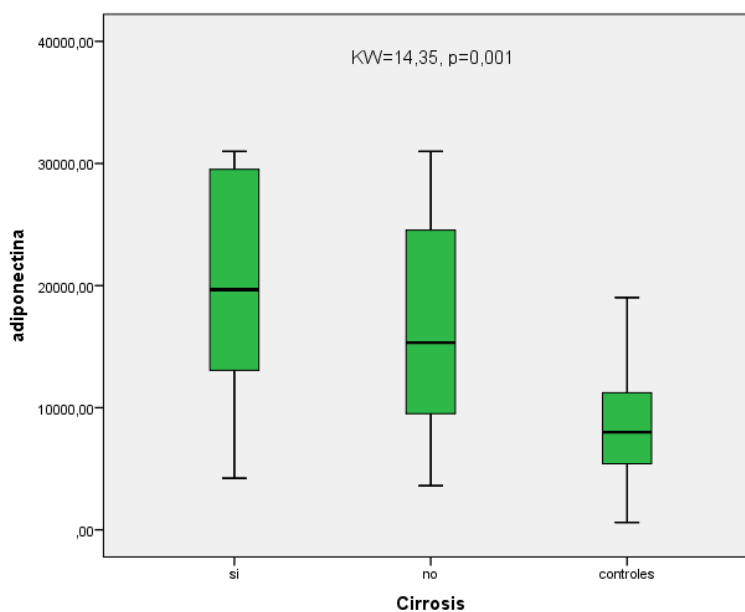


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

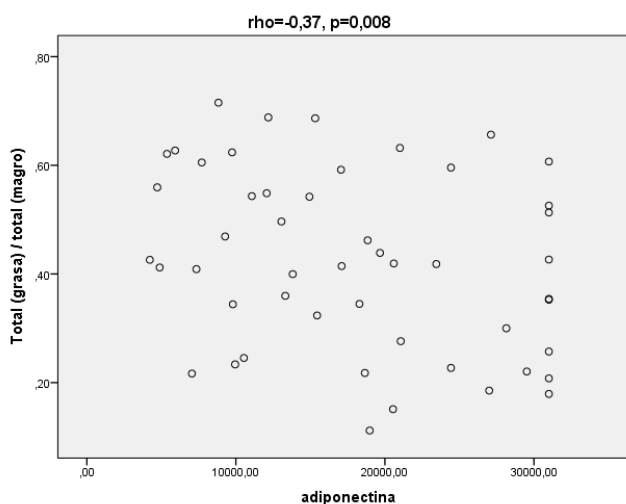
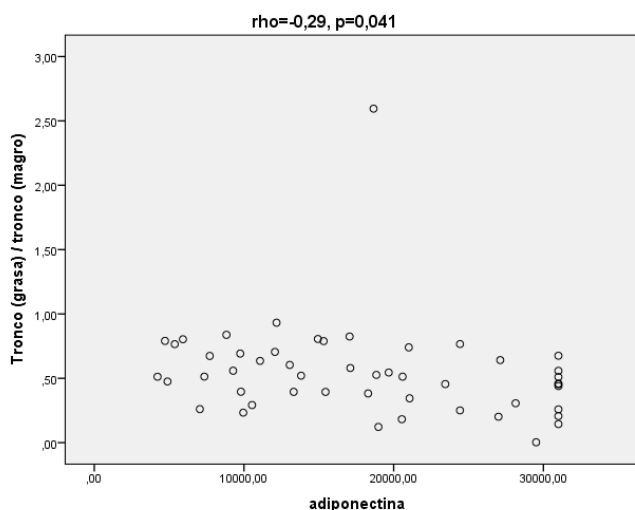


Es decir, que la adiponectina está más elevada en pacientes que en controles y más aún a medida que se deteriora la función hepática.

c) Adiponectina y composición corporal

Los niveles de adiponectina mostraron una tendencia a relacionarse de forma inversa con la grasa, aunque esta tendencia no fue significativa a ningún nivel. Sin embargo, sí encontramos relación inversa al relacionar la adiponectina con el cociente grasa/magro a nivel de tronco ($\rho = -0,29$, $p = 0,041$) y a nivel total ($\rho = -0,37$, $p = 0,008$).

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



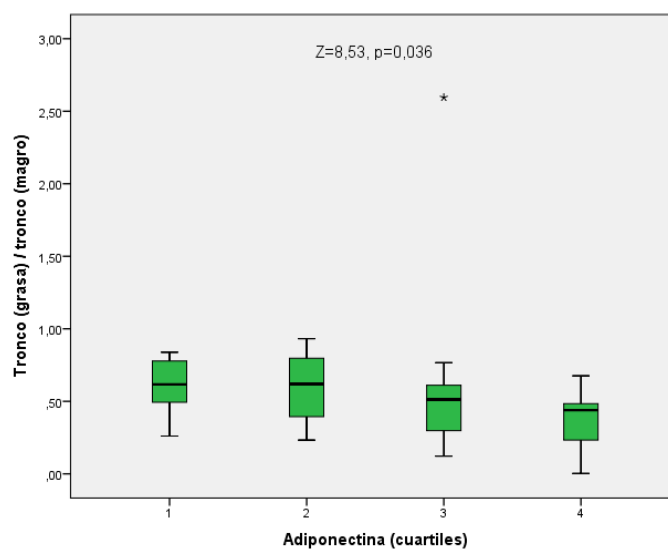
Esto se comprueba, al comparar los cuartiles de adiponectina con la grasa en tronco y comprobar que existen diferencias significativas entre los cuatro cuartiles ($Z = 8,53$, $p = 0,036$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

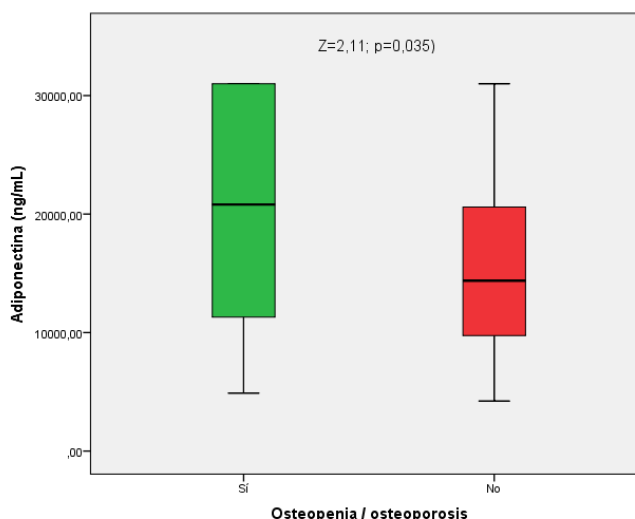
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



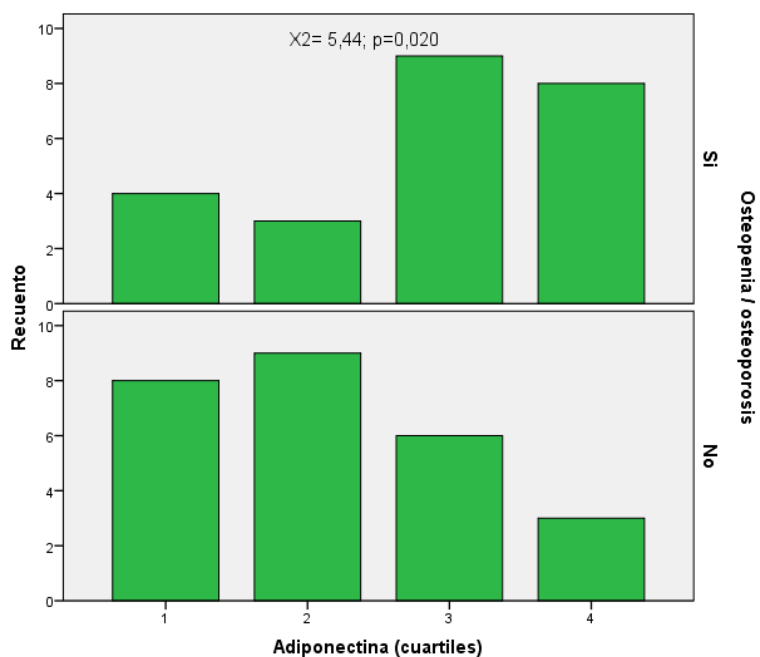
No existe relación en cambio con los niveles de adiponectina y la masa magra en los compartimentos estudiado ni con IMC y VNS.

d) Adiponectina y hueso

Los pacientes que presentaban osteopenia/osteoporosis a cualquier nivel tenían niveles de adiponectina superiores que los que no ($Z = 2,11$, $p = 0,035$).



De la misma manera, encontramos una asociación fuertemente significativa entre los cuartiles de adiponectina y la presencia de osteoporosis, correspondiendo los niveles más altos de adiponectina a la presencia de osteoporosis a cualquier nivel ($\chi^2 = 5,44$, $p = 0,020$).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

	BMD L2L4	TSCORE L2L4	TotalHIP BMD	TScore TotalHIP	Brazo BMD	Piernas BMD	Tronco BMD	Costilla BMD	Pelvis BMD	Columna BMD	Total BMD
Chi-cuadrado	1,799	1,904	2,959	4,758	2,109	1,795	2,436	3,683	1,224	,926	,761
gl	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Sig. asintót.	,615	,593	,398	,190	,550	,616	,487	,298	,747	,819	,859

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Percentile Group of adiponectina

En cambio, no encontramos relación alguna entre los niveles de adiponectina y BMD a nivel de brazos, piernas, columna, pelvis, tronco y total.

			adiponectina	Brazo BMD	Piernas BMD	Tronco BMD	Costilla BMD	Pelvis BMD	Columna BMD	Total BMD
Rho de Spearman	Adiponectina	Coefficiente de correlación	1,000	-,171	-,165	-,152	-,204	-,103	-,082	-,115
		Sig. (bilateral)	.	,235	,251	,293	,154	,475	,569	,427
		N	64	50	50	50	50	50	50	50
BrazoBMD	BrazoBMD	Coefficiente de correlación	-,171	1,000	,715*	,591**	,567*	,649*	,506**	,801*
		Sig. (bilateral)	,235	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
		N	50	119	119	119	119	119	119	119
PiernasBMD	PiernasBMD	Coefficiente de correlación	-,165	,715*	1,000	,723**	,669*	,733*	,645**	,933*
		Sig. (bilateral)	,251	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
		N	50	119	119	119	119	119	119	119
TroncoBMD	TroncoBMD	Coefficiente de correlación	-,152	,591*	,723*	1,000	,878*	,909*	,908**	,819*
		Sig. (bilateral)	,293	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
		N	50	119	119	119	119	119	119	119

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

	correlación								
	Sig. (bilateral)	,293	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	50	119	119	119	119	119	119	119
CostillaBMD	Coefficiente de correlación	-,204	,567*	,669*	,878**	1,000	,759*	,753**	,732*
	Sig. (bilateral)	,154	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	50	119	119	119	119	119	119	119
PelvisBMD	Coefficiente de correlación	-,103	,649*	,733*	,909**	,759*	1,000	,757**	,808*
	Sig. (bilateral)	,475	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	50	119	119	119	119	119	119	119
ColumnaBMD	Coefficiente de correlación	-,082	,506*	,645*	,908**	,753*	,757*	1,000	,750*
	Sig. (bilateral)	,569	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	50	119	119	119	119	119	119	119
TotalBMD	Coefficiente de correlación	-,115	,801*	,933*	,819**	,732*	,808*	,750**	1,000
	Sig. (bilateral)	,427	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.
	N	50	119	119	119	119	119	119	119

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 30/05/2017 19:47:53

CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

30/05/2017 21:14:55

MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

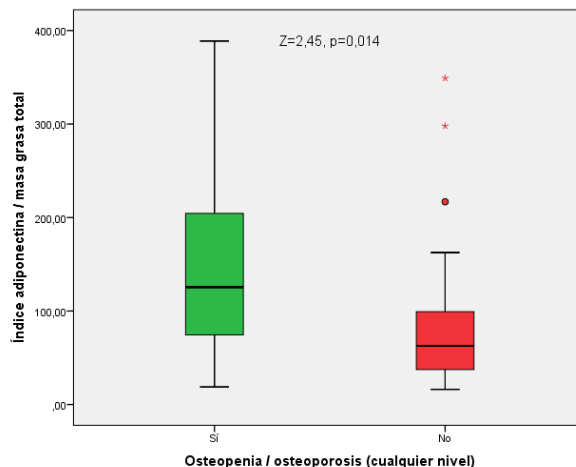
31/05/2017 18:47:51

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

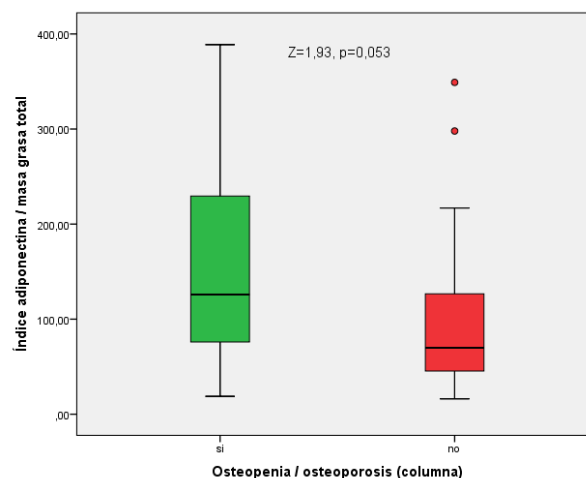
05/06/2017 14:21:39

e) Adiponectina / masa grasa: al corregir adiponectina por masa grasa total encontramos que:

- El índice está más elevado en pacientes con osteopenia / osteoporosis a cualquier nivel (Z=2,45, p=0,014).



- Existe una tendencia que roza la significación estadística a que el índice esté más elevado en pacientes con osteopenia / osteoporosis a nivel lumbar (Z=1,93, p=0,053).



- No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a nivel de cuello femoral (Z=1,16, p=0,25)

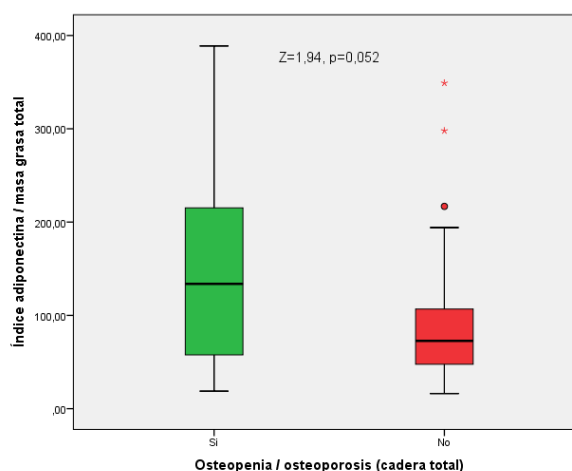
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

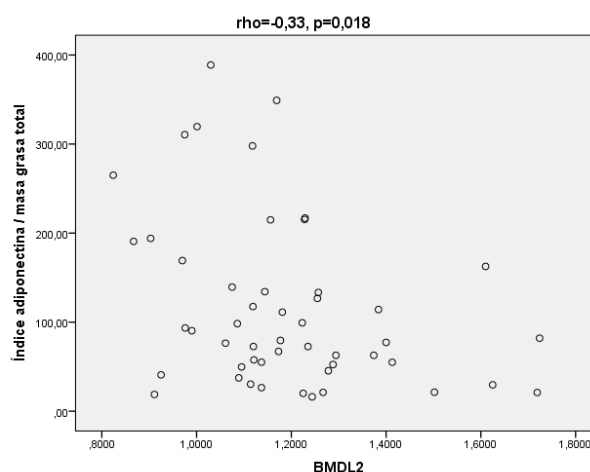
Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Existe una tendencia que roza la significación estadística a que el índice esté más elevado en pacientes con osteopenia / osteoporosis a nivel de cadera total ($Z=1,94$, $p=0,052$).



Al corregir adiponectina por masa grasa total y realizar correlaciones con el BMD encontramos que existe asociación inversa estadísticamente significativa entre índice adiponectina /masa grasa total y BMDL2 ($\rho=-0,33$, $p=0,018$), BMDL2L4 ($\rho=-0,34$, $p=0,016$), cadera total ($\rho=-0,29$, $p=0,044$), brazos ($\rho=-0,38$, $p=0,006$), piernas ($\rho=-0,41$, $p=0,003$), tronco ($\rho=-0,47$, $p<0,001$), pelvis ($\rho=-0,43$, $p=0,002$), costilla ($\rho=0,48$, $p<0,001$), columna ($\rho=-0,42$, $p=0,003$) y total ($\rho=-0,36$, $p=0,010$)

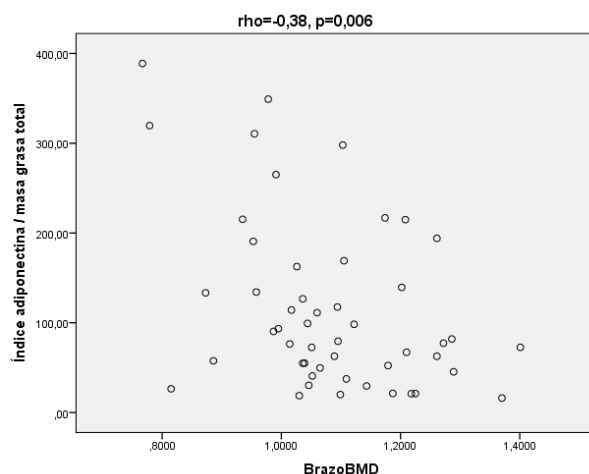
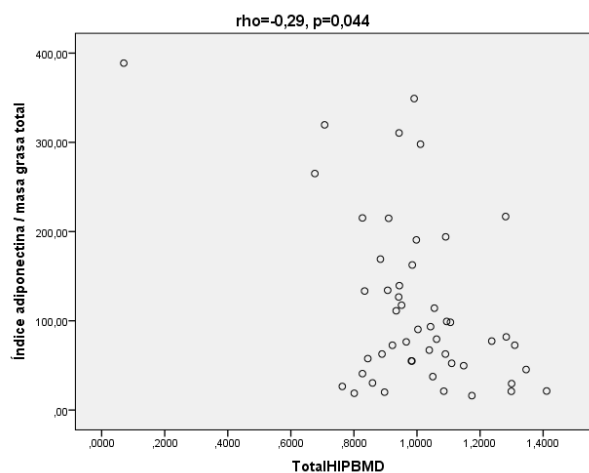
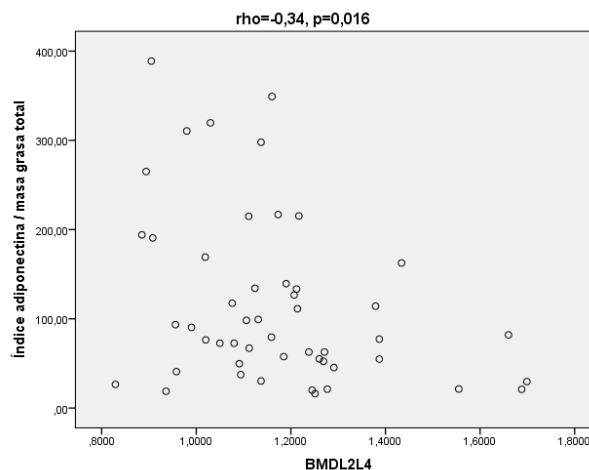


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

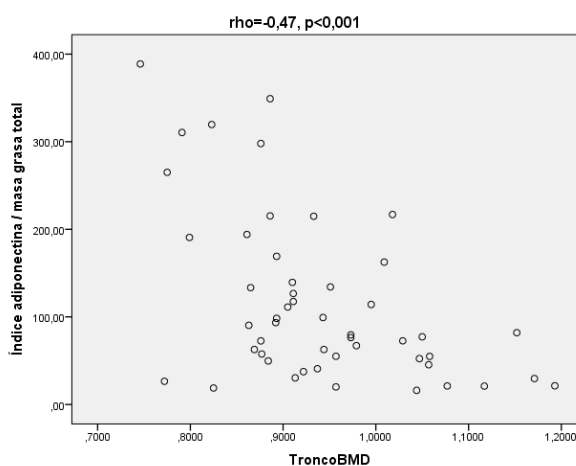
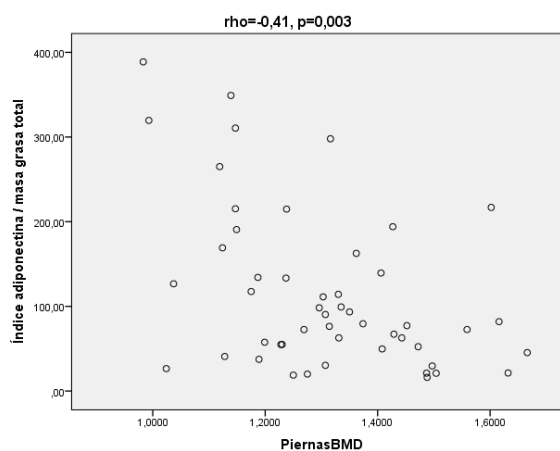
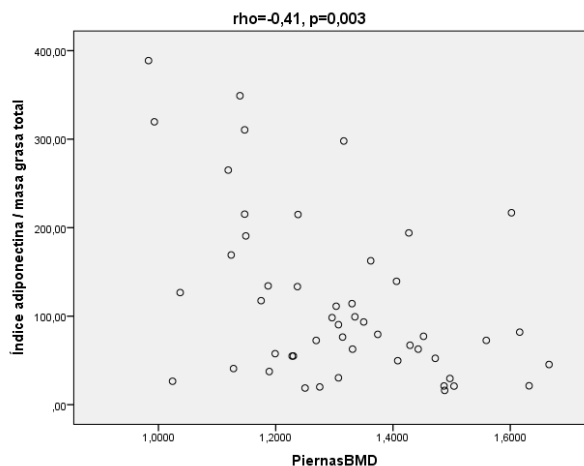


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

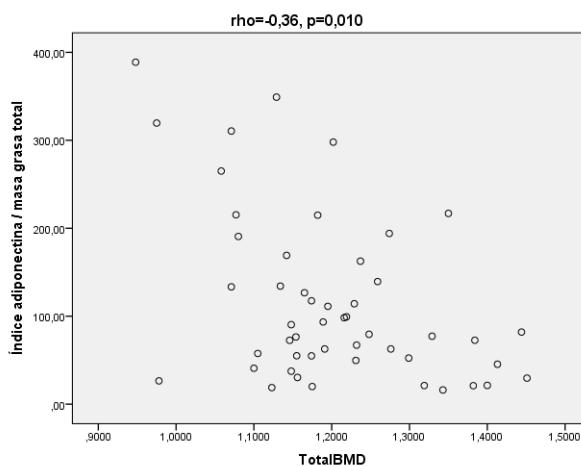
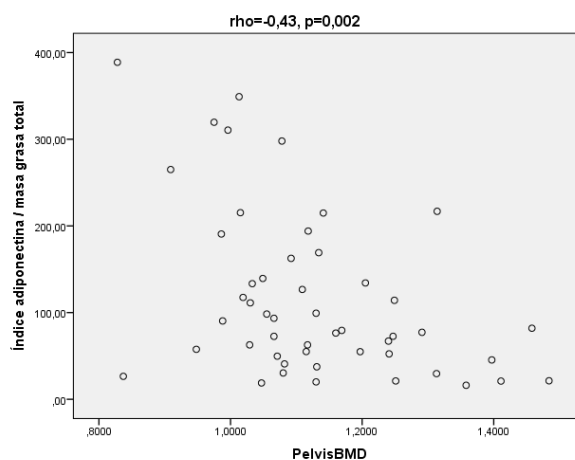
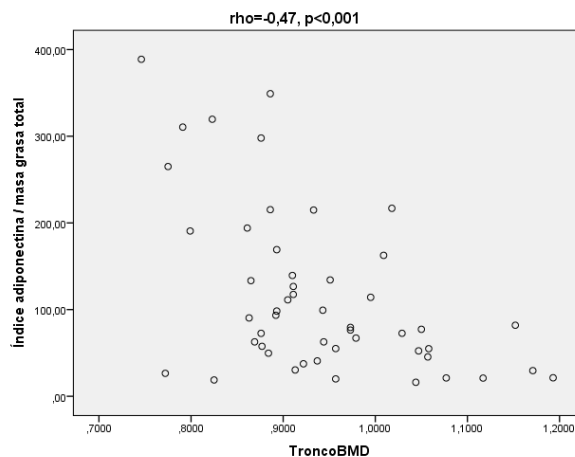


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

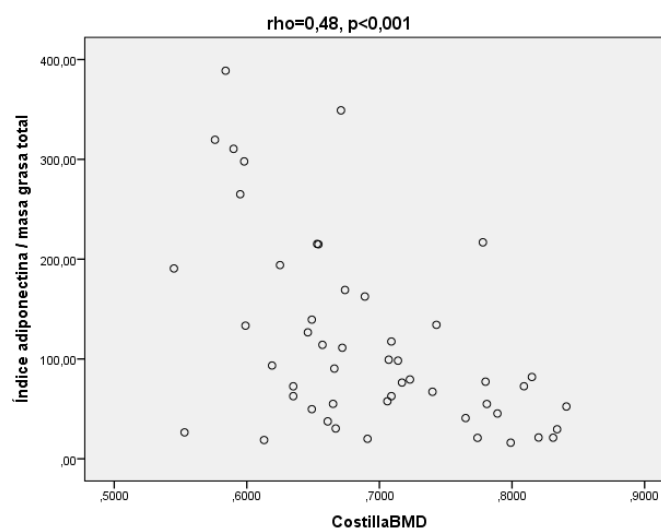
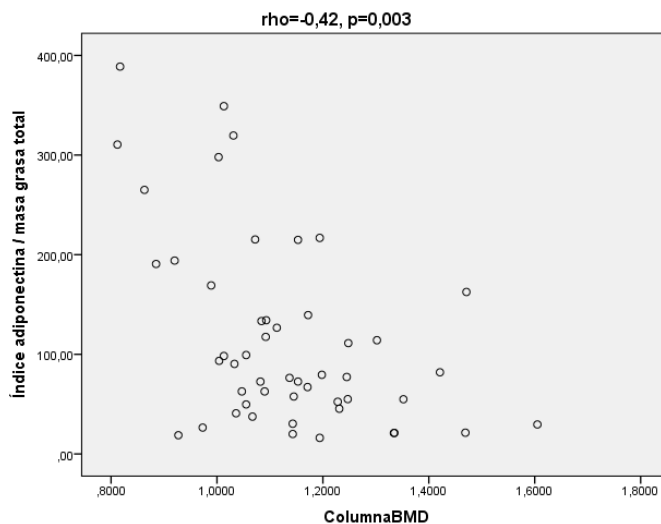


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

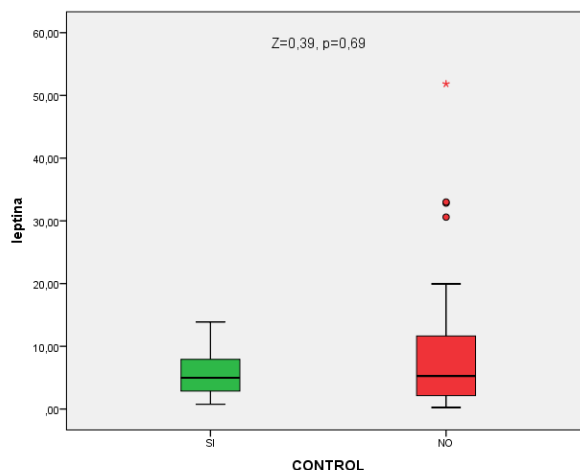
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- **Leptina**

No encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles en lo que respecta a los niveles de leptina ($Z = 0,39$, $p = 0,69$).



a) Leptina y alcoholismo.

No existe relación entre los niveles de leptina y el consumo de alcohol, VCM o GGT.

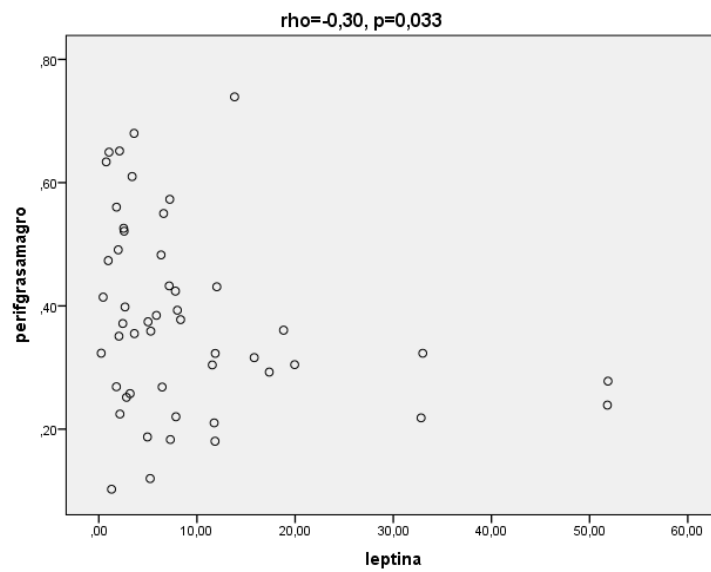
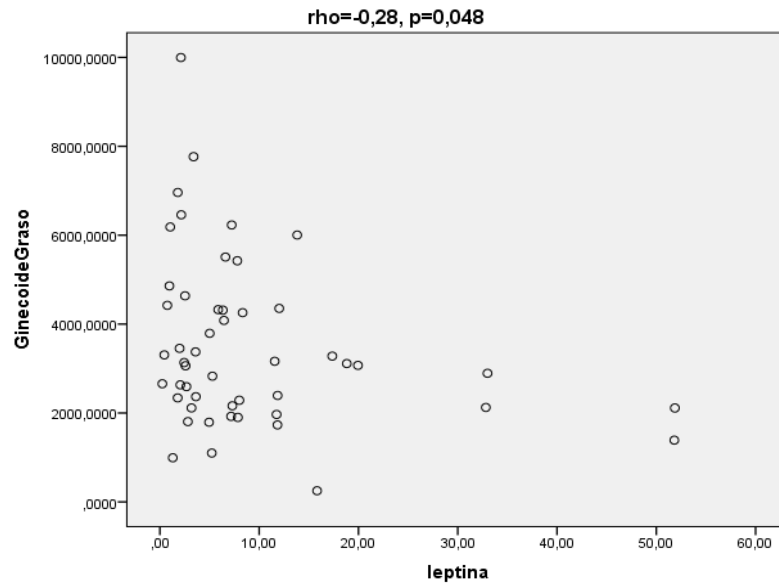
b) Leptina y función hepática.

Tampoco guardan relación los niveles de leptina con la función hepática, ya que no lo hace con Bilirrubina, albúmina y Child Pugh.

c) Leptina y composición corporal.

Existe una relación inversa entre niveles de leptina y los valores de ginecoide graso ($\rho = -0,28$, $p = 0,048$), así como la relación entre graso/magro periférica ($\rho = -0,30$, $p = 0,033$). No encontramos otra asociación entre niveles de leptina con la composición corporal o IMC.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

d) Leptina y hueso

Hubo una tendencia que no alcanza el nivel de significación estadística ($Z = 1,83$, $p = 0,067$) a niveles de leptina más elevados en pacientes con osteopenia/osteoporosis a nivel de columna.

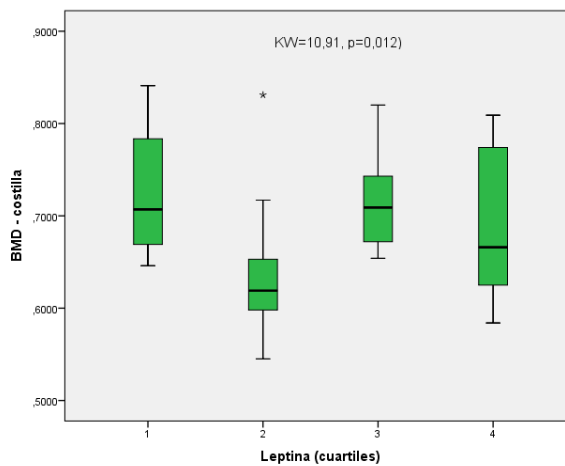
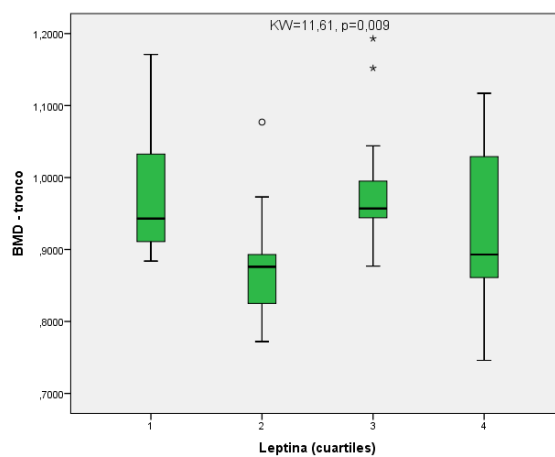
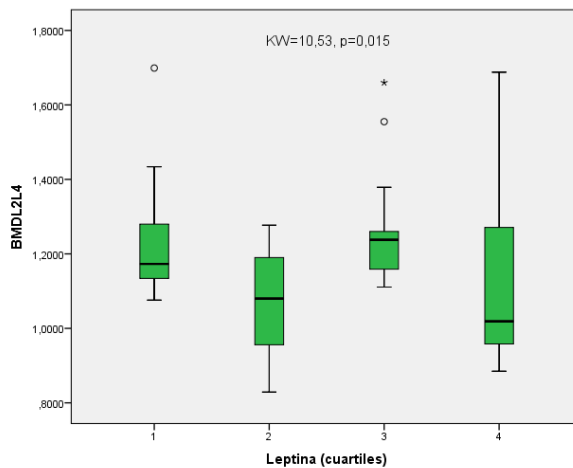
Estadísticos de contraste^{a,b}

	BMD L2L4	TSCORE L2L4	TotalHI P BMD	TScore TotalHI P	BrazoB MD	Pierna sBMD	Tronc o BMD	Costilla BMD	Pelvis BMD	Column a BMD	Total BMD
Chi-cuadrado	10,530	6,831	5,804	5,810	4,883	4,542	11,608	10,913	8,650	14,254	8,386
Gl	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Sig. asintót.	,015	,077	,122	,121	,181	,209	,009	,012	,034	,003	,039

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Percentile Group of leptina

De manera similar a lo que ocurre con adiponectina, los cuartiles de leptina correspondientes a los niveles más bajos, se corresponden con BMD más elevados. Alcanza el nivel de significación estadística a nivel de BMD columna lumbar ($KW = 10,53$, $p = 0,015$), a nivel de BMD de tronco ($KW = 11,61$, $p = 0,009$), a nivel de costillas ($KW = 10,91$, $p = 0,012$), a nivel de pelvis ($KW = 8,65$, $p = 0,034$), columna BMD ($KW = 14,25$, $p = 0,003$) y BMD total ($KW = 8,39$, $p = 0,039$).

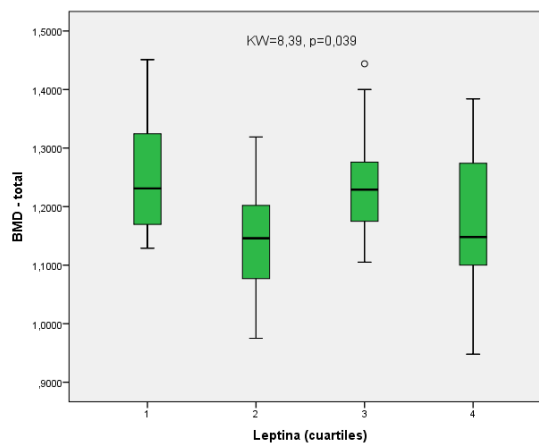
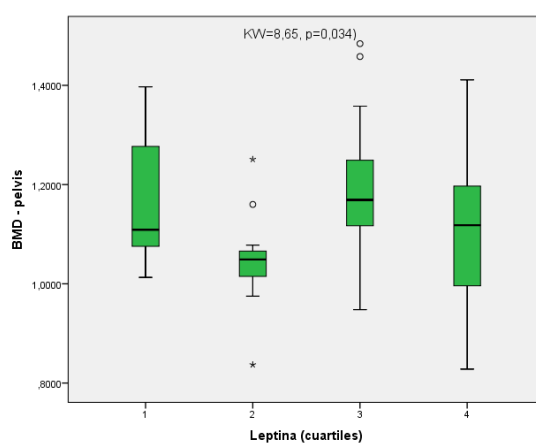
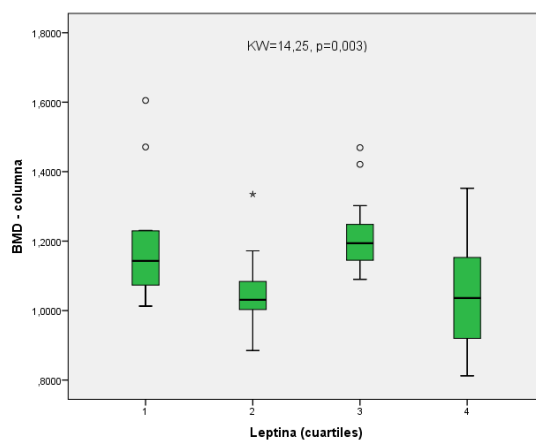


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



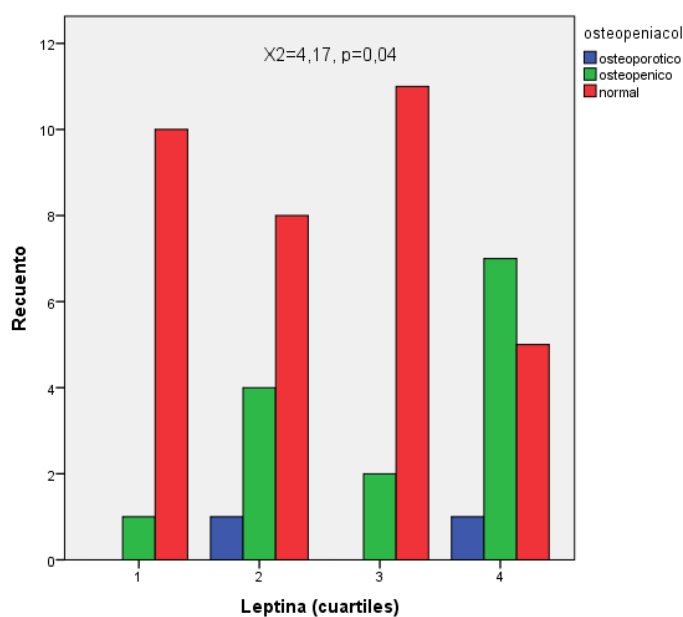
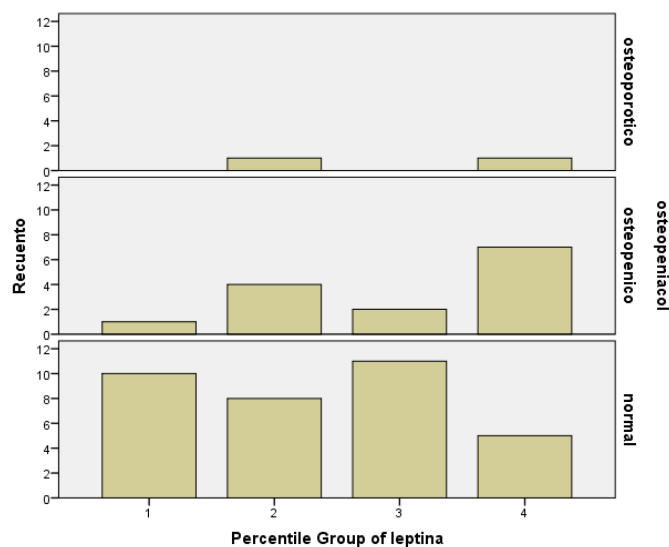
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Los cuartiles de leptina más bajos se asociaron de forma estadísticamente significativa a valores a normalidad de los valores del tscore a nivel de columna (Chi = 4,17, p = 0,04); igualmente, considerando conjuntamente osteopénicos y osteoporóticos, los cuartiles más bajos de leptina se asociaron a ausencia de osteopenia/osteoporosis (Chi = 4,83, p = 0,028) en columna lumbar.

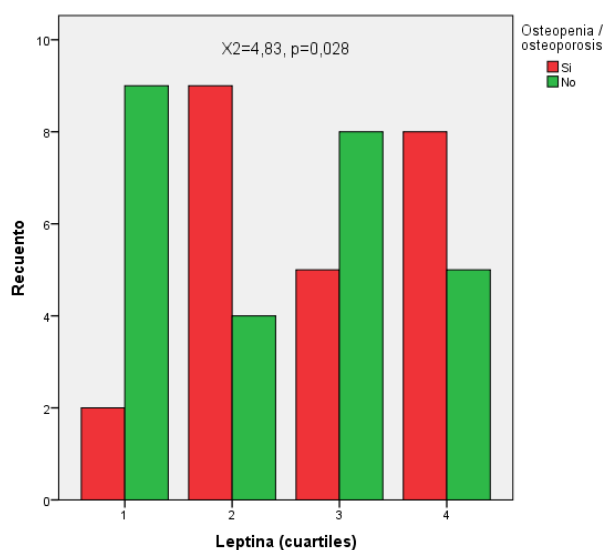


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

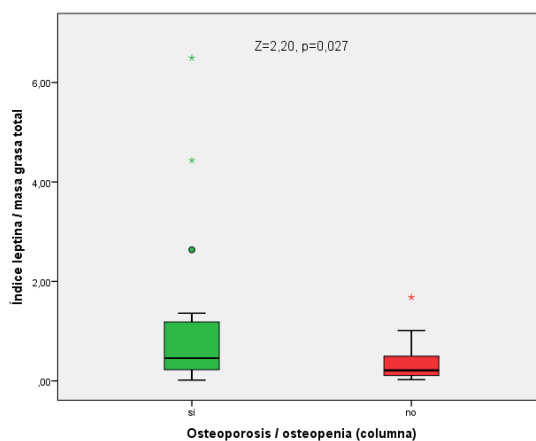
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



- e) *Leptina / masa grasa*: al corregir leptina por masa grasa total encontramos que:
- No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a cualquier nivel ($Z=1,63$, $p=0,103$)
 - El índice está más elevado en pacientes con osteopenia / osteoporosis a nivel lumbar de forma estadísticamente significativa ($Z=2,20$, $p=0,027$).
 - No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a nivel de cuello femoral ($Z=1,08$, $p=0,28$).
 - No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a nivel de cadera total ($Z=0,83$, $p=0,41$)



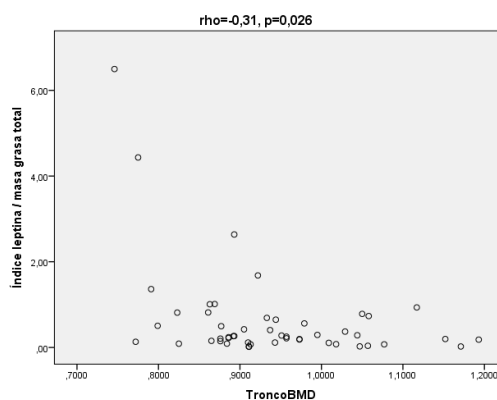
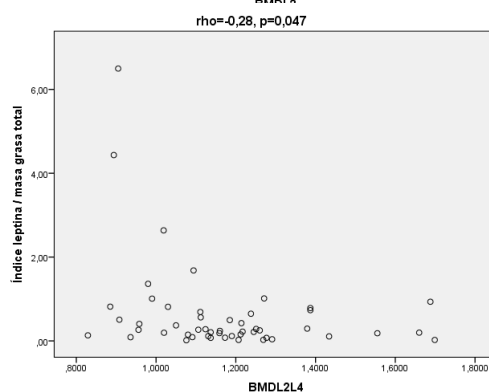
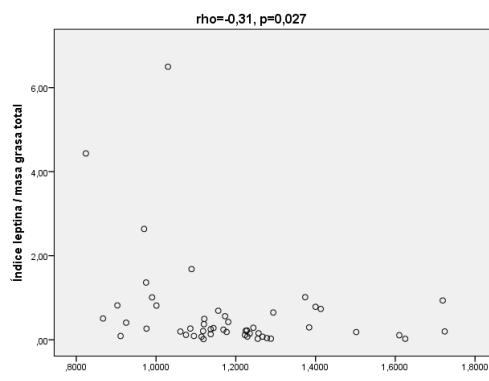
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

f) Al corregir leptina por masa grasa total y realizar correlaciones con el BMD encontramos que existe asociación inversa estadísticamente significativa entre índice leptina/masa grasa total y BMDL2 (rho=-0,31, p=0,027), BMDL2L4 (rho=-0,28, p=0,047), piernas (rho=-0,31, p=0,029), tronco (rho=-0,31, p=0,026), columna (rho=-0,36, p=0,011) y total (rho=-0,32, p=0,024).

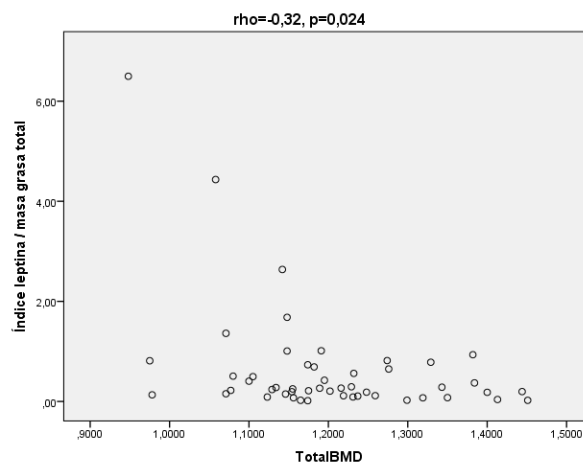
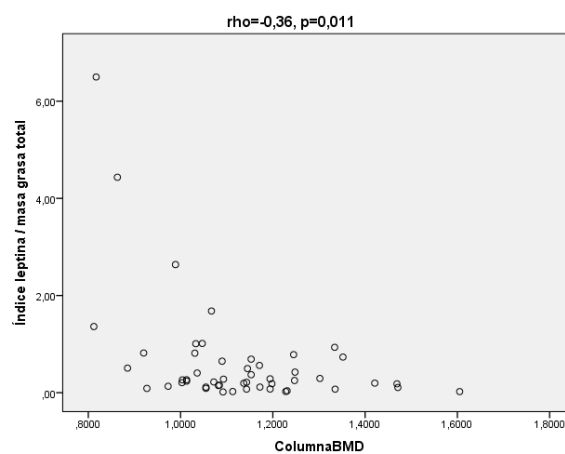
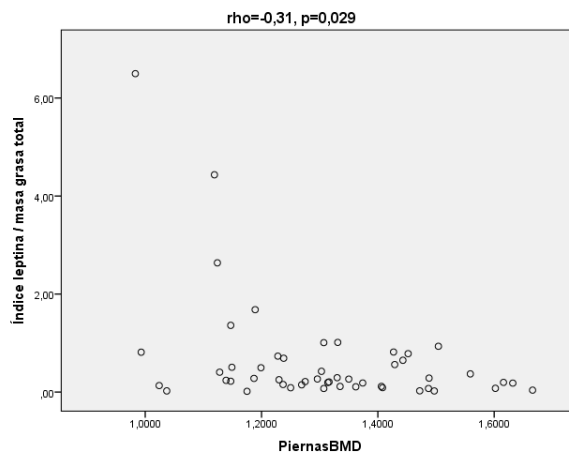


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

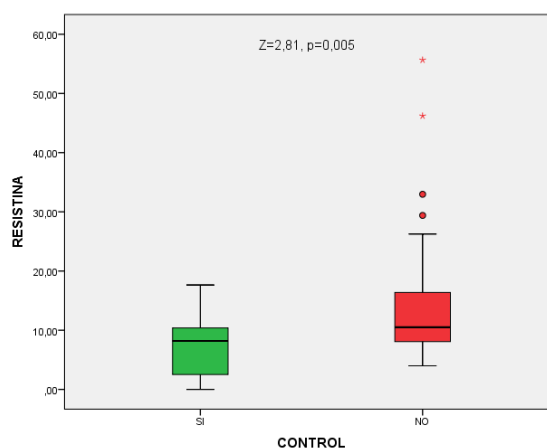
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

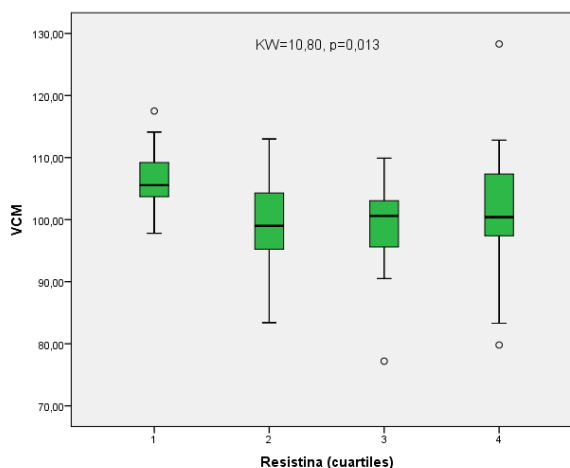
• **Resistina**

Encontramos que existían diferencias significativas entre pacientes y controles en lo que respecta a los niveles de resistina ($Z = 2,81$, $p = 0,05$). Siendo más elevados los niveles en los pacientes que en los controles.



a) **Resistina y alcoholismo.**

Existe una relación directa entre los niveles de resistina y VCM ($\rho = 0,30$, $p = 0,017$), aunque no con el consumo diario de alcohol ni con el tiempo de consumo.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

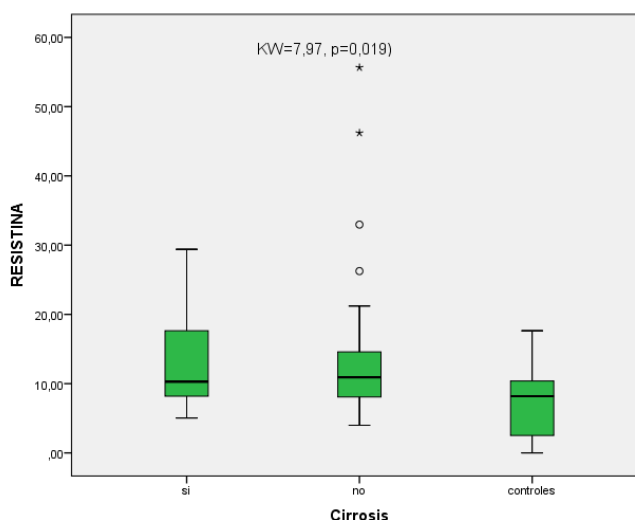
Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Este resultado se confirma al observar marcadas diferencias en el consumo de alcohol, en relación con los cuartiles de resistina (KW = 10,80, p 0,013).

b) Resistina y función hepática.

Encontramos una relación inversa entre niveles de resistina y niveles de albúmina ($\rho = -0,36$, $p = 0,004$). Al comparar cirróticos/no cirróticos/controles observamos una marcada diferencia (KW = 7,97, p 0,019). Sin embargo, no observamos diferencias con el Child Pugh.



c) Resistina y composición corporal.

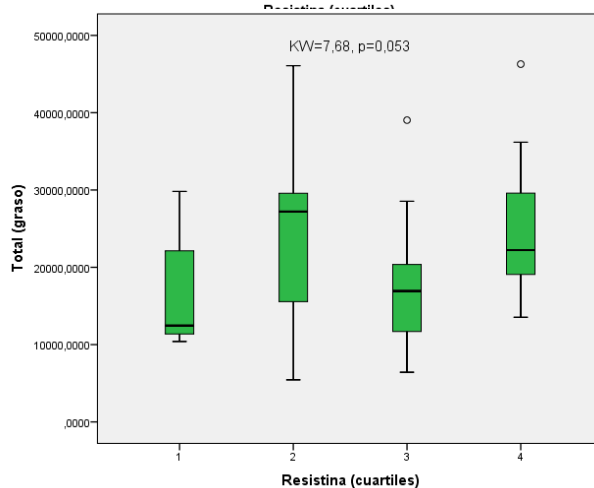
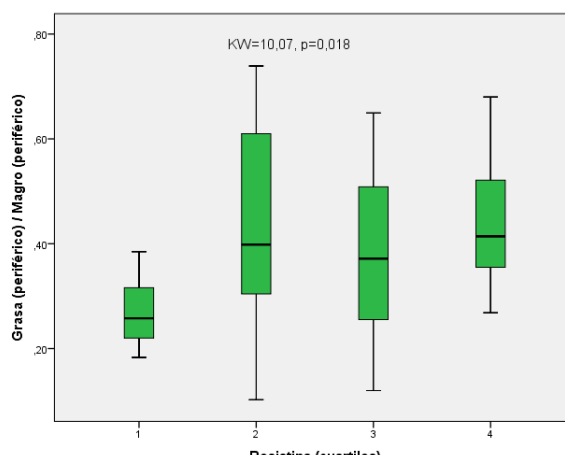
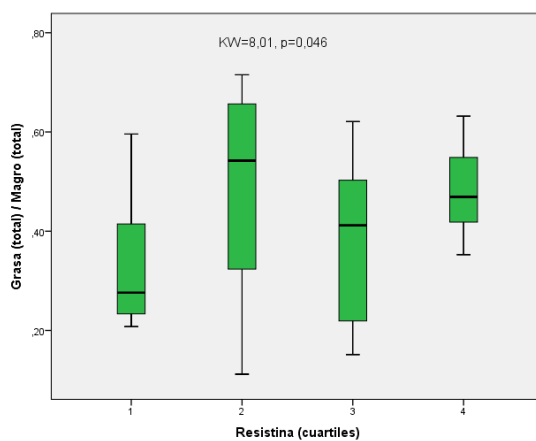
Existe una relación significativa entre los niveles de cuartiles de resistina y la relación grasa/magro total (KW = 8,01, p = 0,046) así como del índice grasa periférica/magro periférico (KW = 10,07, p = 0,018) y una tendencia con total graso (KW = 7,68, p = 0,053). Sin embargo, no existe correlación con el IMC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

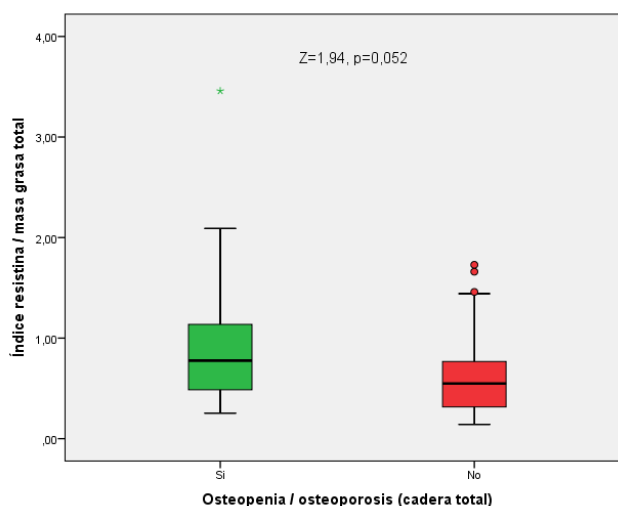
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

d) Resistina y hueso

No encontramos relación alguna entre los niveles de resistina y la masa ósea a ninguno de los niveles estudiados, ni tampoco relación entre la presencia de osteoporosis/osteopenia y los niveles de resistina.

e) Resistina / masa grasa: al corregir resistina por masa grasa total encontramos que:

- No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a cualquier nivel ($Z=1,49$, $p=0,13$).
- No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a nivel lumbar ($Z=1,50$, $p=0,13$).
- No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a nivel de cuello femoral ($Z=1,41$, $p=0,16$).
- Existe una tendencia que roza la significación estadística a que el índice esté más elevado en pacientes con osteopenia / osteoporosis a nivel de cadera total ($Z=1,94$, $p=0,052$).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 30/05/2017 19:47:53

CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

30/05/2017 21:14:55

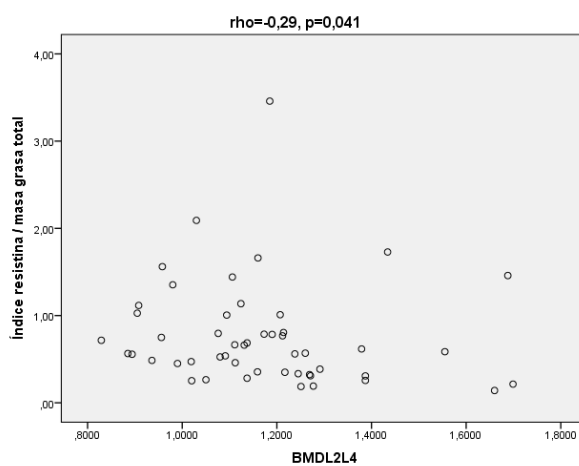
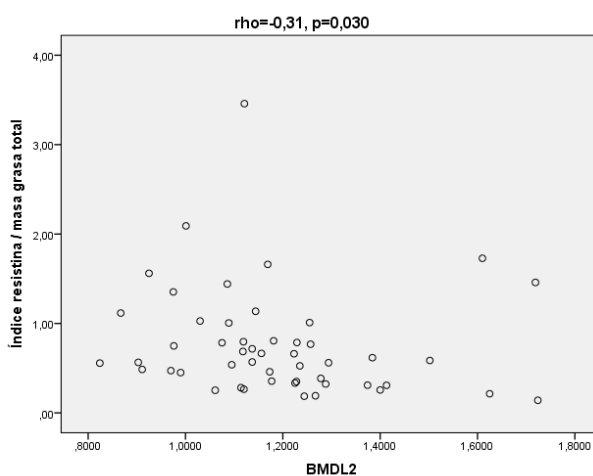
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

31/05/2017 18:47:51

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

05/06/2017 14:21:39

f) Al corregir resistina por masa grasa total y realizar correlaciones con el BMD encontramos que existe asociación inversa estadísticamente significativa entre índice resistina /masa grasa total y BMDL2 ($\rho=-0,31$, $p=0,030$), BMDL2L4 ($\rho=-0,29$, $p=0,041$), cadera total ($\rho=-0,31$, $p=0,030$), brazo ($\rho=-0,47$, $p=0,001$), piernas ($\rho=-0,49$, $p<0,001$), tronco ($\rho=-0,42$, $p=0,002$), pelvis ($\rho=-0,48$, $p<0,001$), costilla ($\rho=0,42$, $p=0,002$), columna ($\rho=-0,34$, $p=0,016$) y total ($\rho=-0,44$, $p=0,002$).

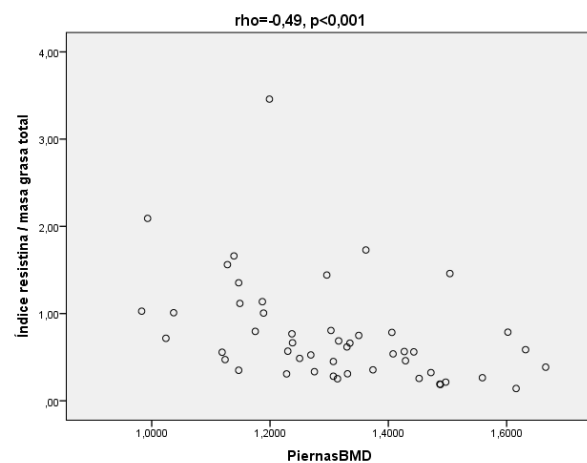
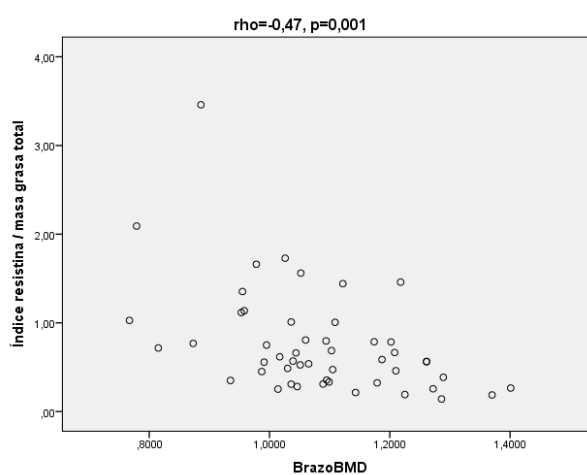
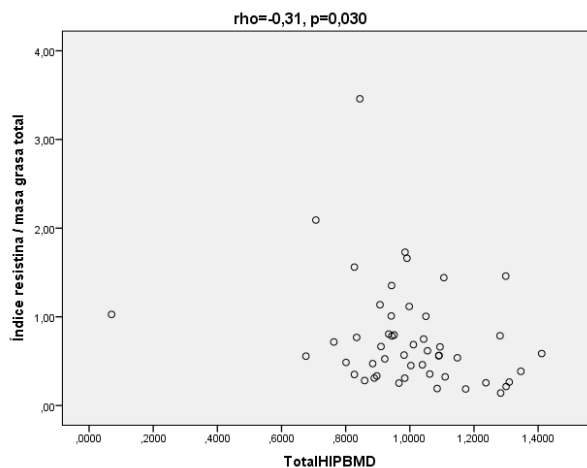


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

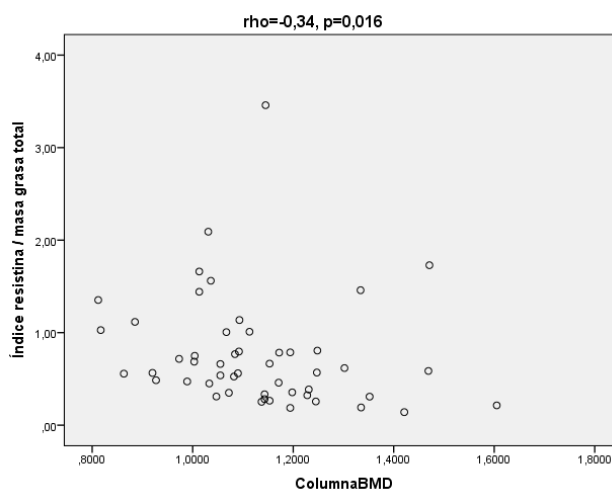
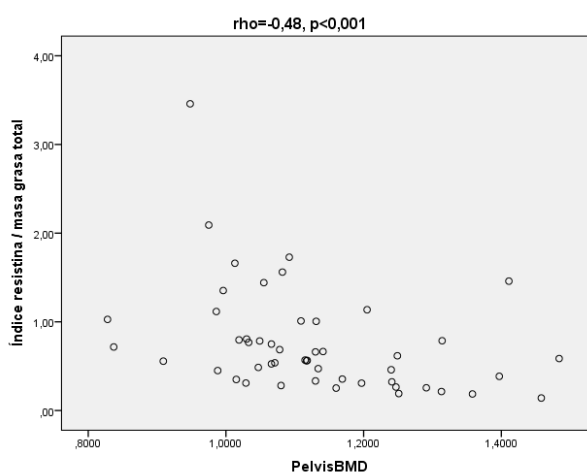
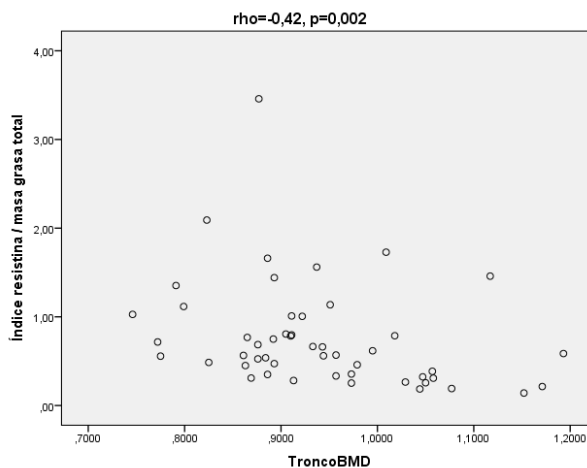


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

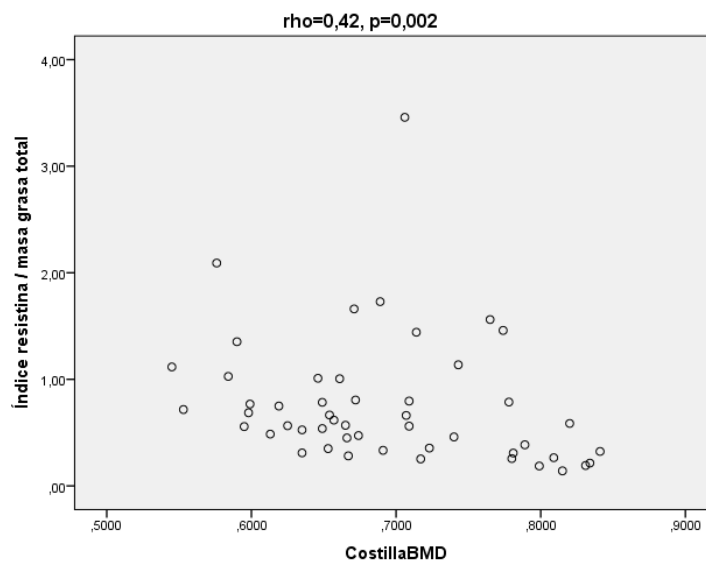
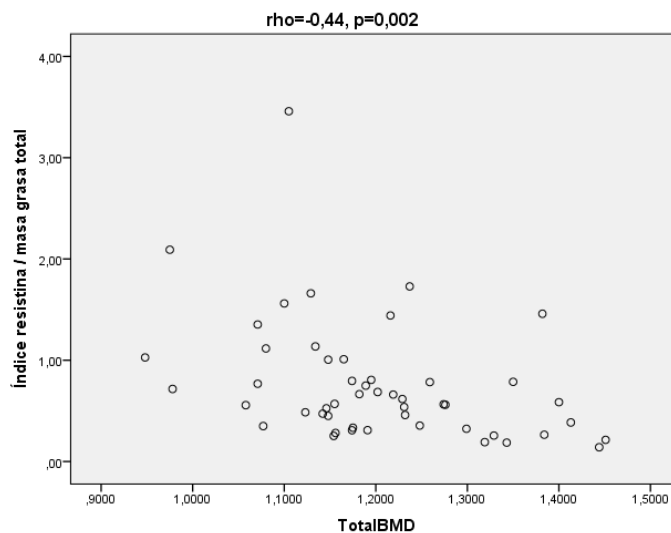


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

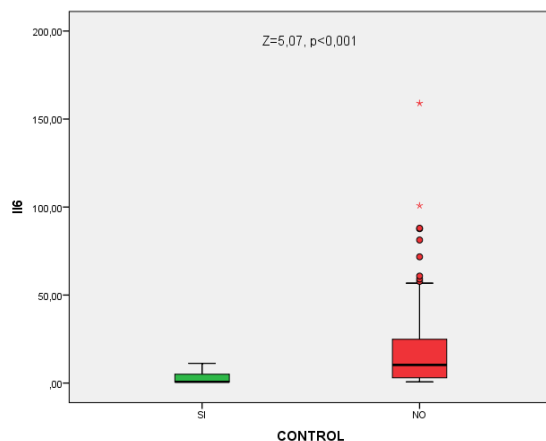
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- **IL-6**

Encontramos que existían diferencias significativas entre pacientes y controles en lo que respecta a los niveles de IL-6 ($Z = 5,07$, $P < 0,001$). Siendo más elevados los niveles en los pacientes que en los controles.

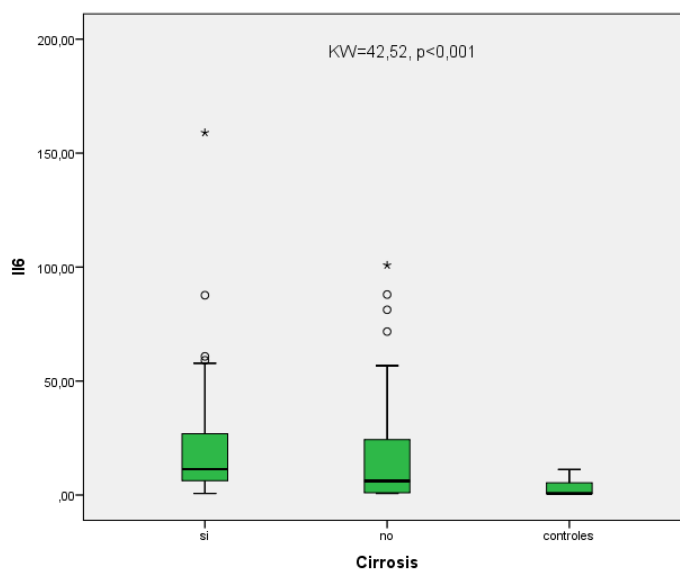


a) IL-6 y alcoholismo.

No existe relación entre los niveles de IL-6 y consumo diario de alcohol, pero sí una relación significativa entre IL-6 y VCM ($\rho = 0,21$, $p = 0,02$).

b) IL-6 y función hepática.

Encontramos una relación inversa entre niveles de IL-6 y actividad de protrombina ($\rho = -0,22$, $p = 0,015$), existiendo una tendencia a la relación directa con la bilirrubina total ($\rho = 0,22$, $p = 0,16$). Como puede apreciarse en la gráfica siguiente, sí que existen diferencias altamente significativas al comparar los niveles de IL-6 entre cirróticos/no cirróticos/controles ($KW = 42,52$, $p < 0,001$).



c) IL-6 y composición corporal

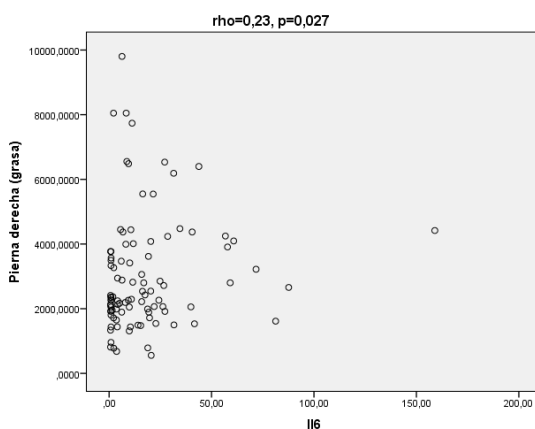
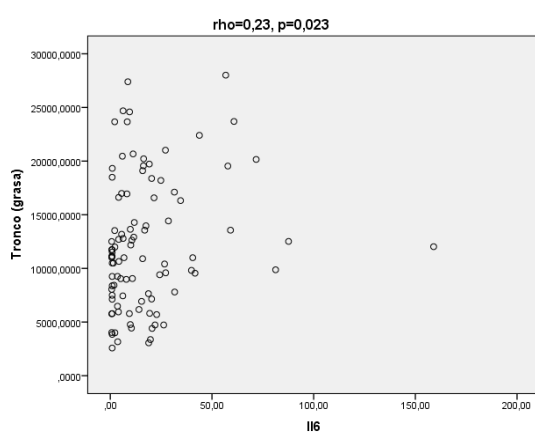
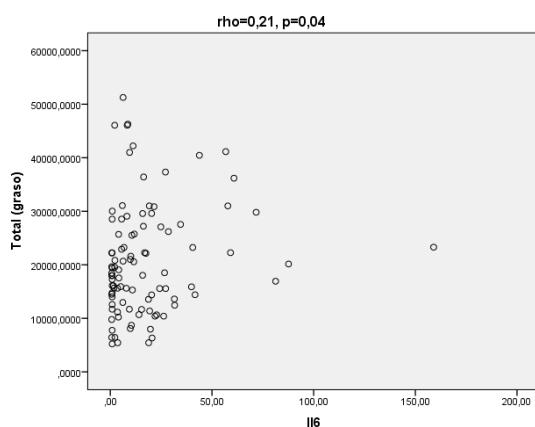
Existe una relación estadísticamente significativa directa entre los niveles de IL-6 y grasa total ($\rho = 0,21$, $p = 0,039$), entre grasa de distribución ginecoide ($\rho = 0,21$, $p = 0,040$) y androide ($\rho = 0,21$, $p = 0,044$), con grasa en tronco ($\rho = 0,23$, $p = 0,023$), con la grasa en pierna derecha ($\rho = 0,23$, $p = 0,027$), con la pierna izquierda ($\rho = 0,23$, $p = 0,028$) y con el brazo derecho ($\rho = 0,23$, $p = 0,026$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

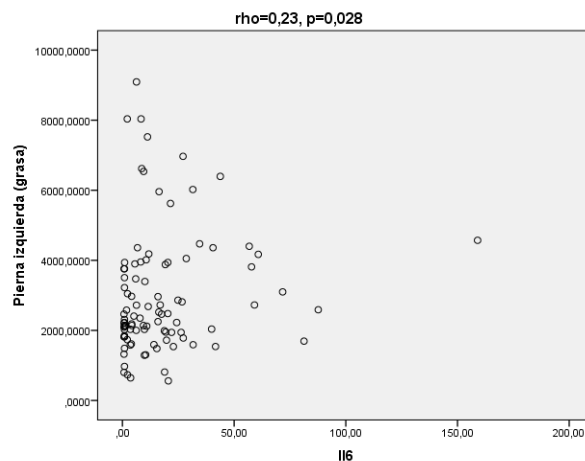


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Al corregir IL6 por masa grasa total encontramos que:

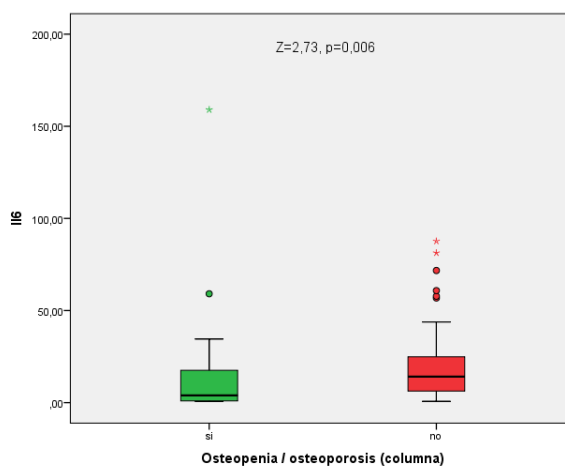
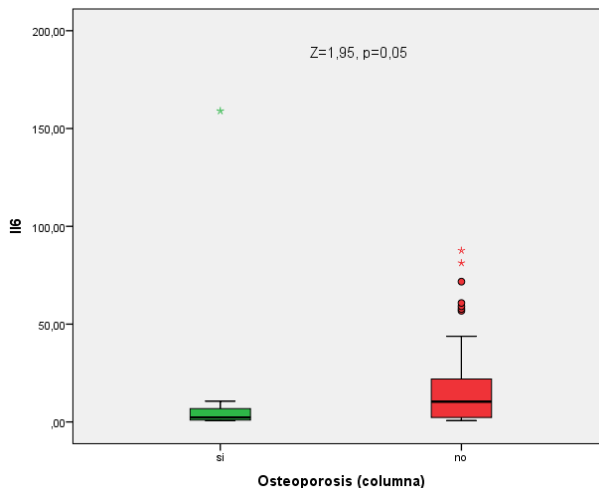
- No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a cualquier nivel ($Z=1,58, p=0,114$).
- No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a nivel lumbar ($Z=1,43, p=0,153$).
- No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a nivel de cuello femoral ($Z=0,80, p=0,43$).
- No se encuentra relación con la presencia de osteopenia / osteoporosis a nivel de cadera total ($Z=0,53, p=0,59$).

d) IL-6 y hueso

Los niveles de IL-6 eran inferiores en pacientes con osteopenia/osteoporosis a nivel de la columna ($Z = 1,95, p = 0,05$). Estas diferencias se acentuaban al comparar pacientes con osteopenia/osteoporosis frente a aquellos con BMD normal ($Z= 2,73,$

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

p = 0,006). Igualmente, al comparar osteoporóticos/osteopénicos/normales a nivel de columna los niveles de IL-6 eran marcadamente diferentes (KW = 8,36, p = 0,015).

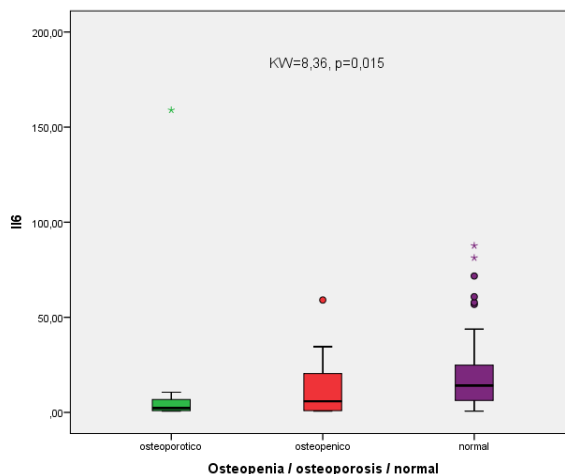


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

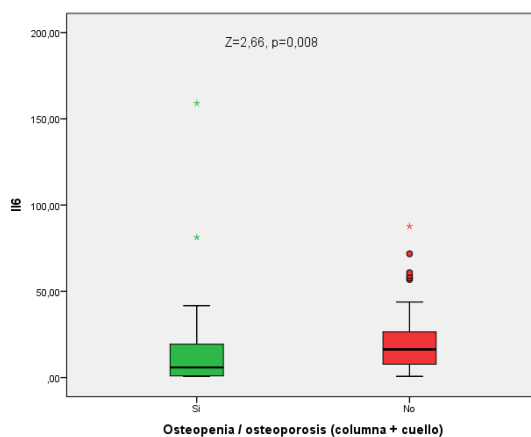
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



De la misma forma, los pacientes con osteopenia/osteoporosis en cuello femoral o columna, presentaban niveles de Il-6 más bajos que el resto ($Z = 2,66$, $p = 0,008$).



Los niveles de Il-6 guardaron relación significativa con la masa ósea a nivel de columna lumbar ($\rho = 0,32$, $p = 0,002$); también con el t-score de columna

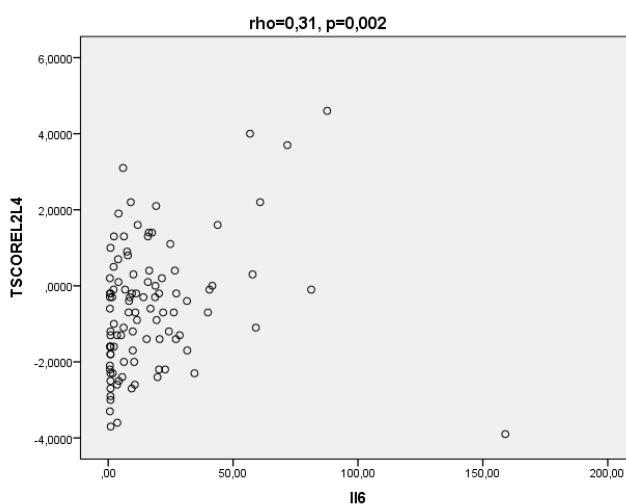
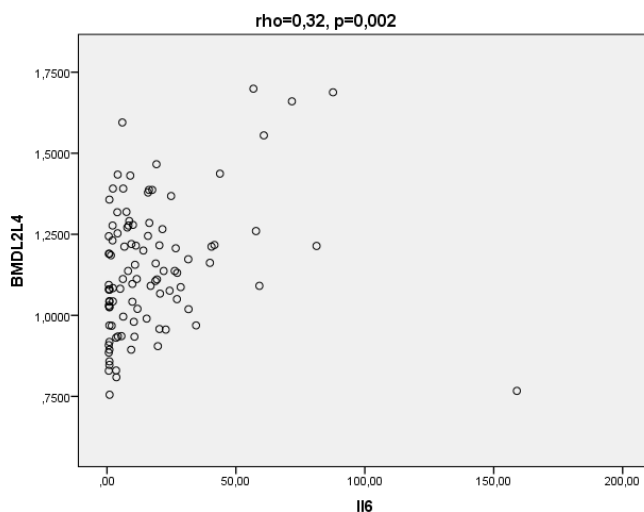
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

lumbar ($\rho = 0,31, p = 0,002$); a nivel de t-score de cadera ($\rho = 0,24, p = 0,019$); a nivel de la masa ósea de tronco ($\rho = 0,26, p = 0,011$); a nivel de costillas ($\rho = 0,27, p = 0,008$); a nivel de masa ósea de pelvis ($\rho = 0,23, p = 0,022$); a nivel de columna total ($\rho = 0,21, p = 0,004$); y roza, en cambio, la significación estadística, con el BMD total ($\rho = 0,19, p = 0,057$).

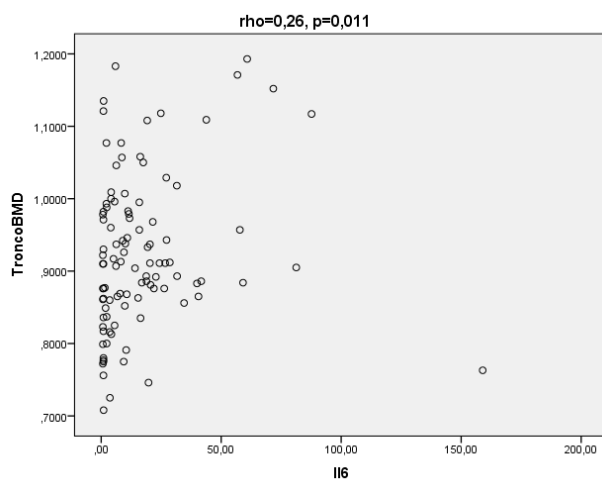
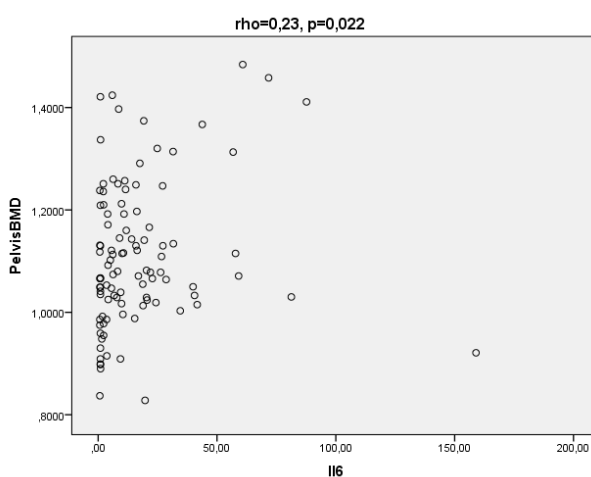
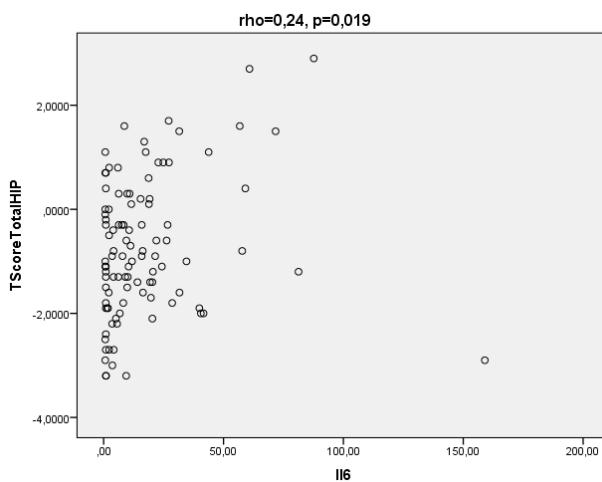


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

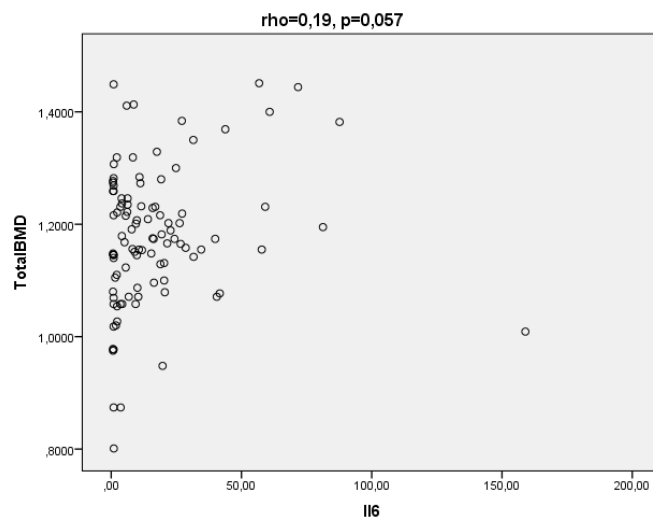
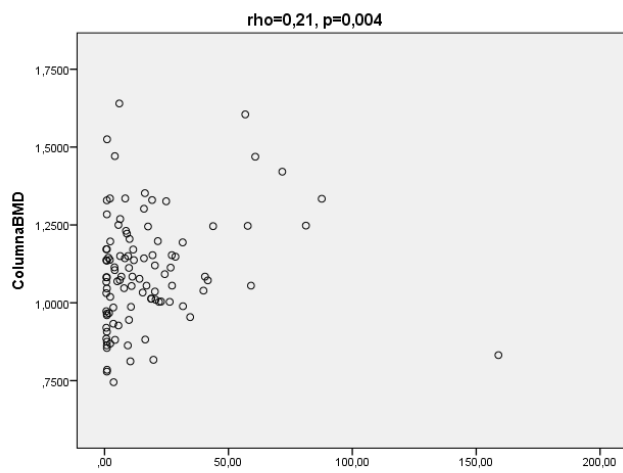
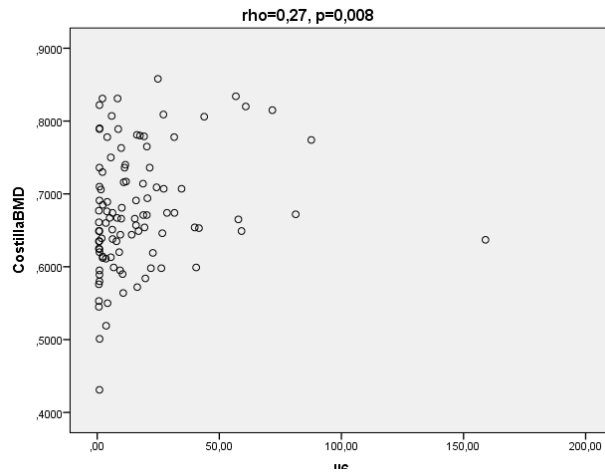


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



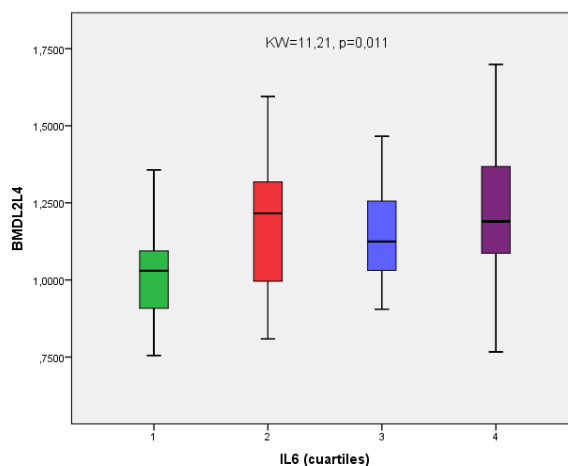
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Resultados similares se observan al comparar los cuartiles de IL-6 con el BMD y el t-score a nivel de la columna lumbar (KW = 11,21, p = 0,011) y (KW 10,6, p = 0,014).

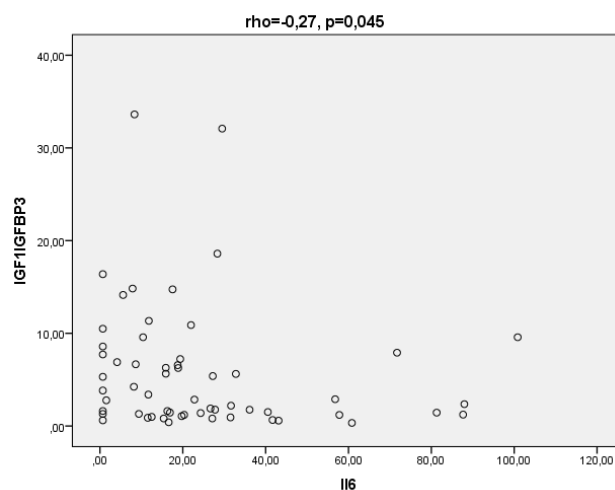
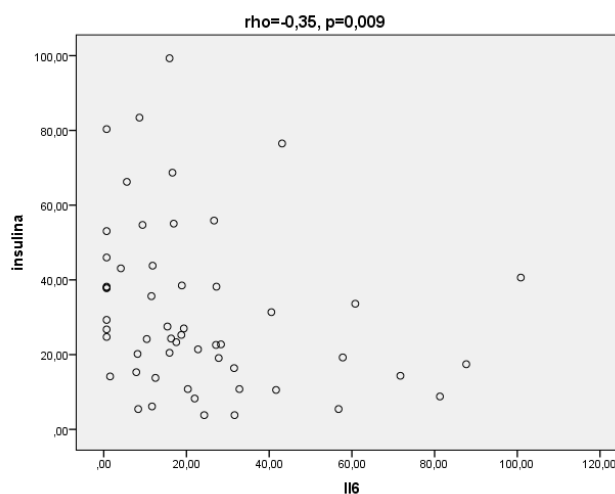
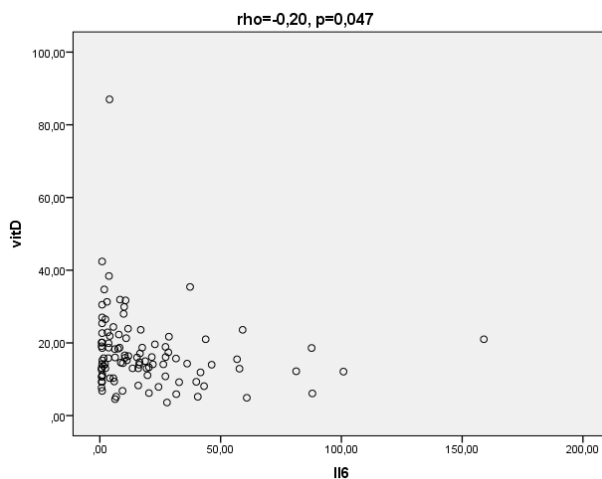


Al corregir IL6 por masa grasa total y realizar correlaciones con el BMD no encontramos relación entre este índice y ninguno de los compartimentos óseos evaluados.

e) IL6 y hormonas:

La IL6 guarda relación inversa con la vitamina D ($\rho = -0,20$, $p = 0,047$), con IGF1 ($\rho = -0,26$, $p = 0,047$), con el índice IGF1/IGFBP3 ($\rho = -0,27$, $p = 0,045$) y con insulina ($\rho = -0,35$, $p = 0,009$).

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

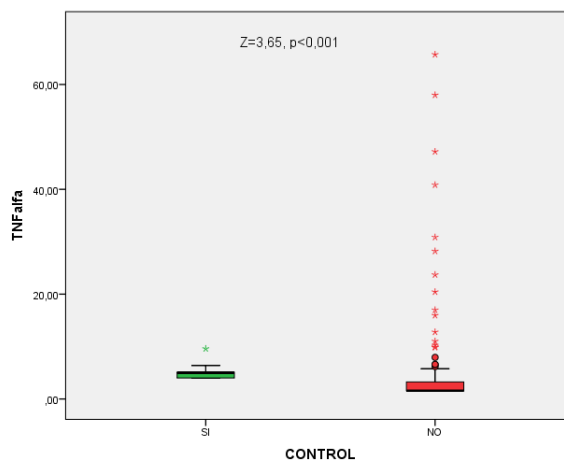
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

• **TNF- α**

Encontramos que existían diferencias significativas entre pacientes y controles en lo que respecta a los niveles de TNF- α ($Z = - 3,65$, $p < 0,001$). La mediana de los pacientes cirróticos y no cirróticos estaba por debajo del nivel de detección, pero una importante proporción de pacientes tenía niveles de TNF- α más elevados que los controles.



a) TNF-alfa y alcoholismo.

No existe relación entre el tiempo de consumo y gramos de alcohol, pero sí con la GGT ($\rho = 0,21$, $p = 0,016$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

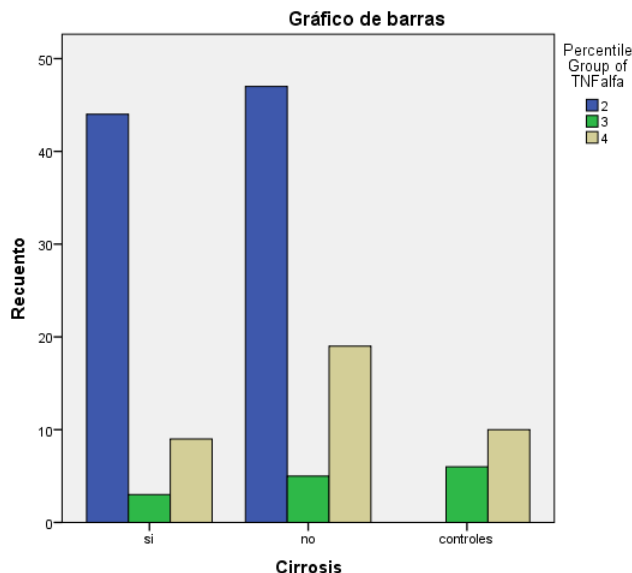
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

b) TNF- α y función hepática.

No existe diferencias significativas al comparar las medianas de TNF-alfa entre cirróticos y no cirróticos, ambas bajo el nivel de detección.



c) TNF- α y composición corporal.

En general el TNF alfa guarda una relación inversa con los diferentes compartimentos corporales, pero alcanza un nivel de significación estadística únicamente en grasa de brazo derecho ($\rho = -0,22, p = 0,029$).

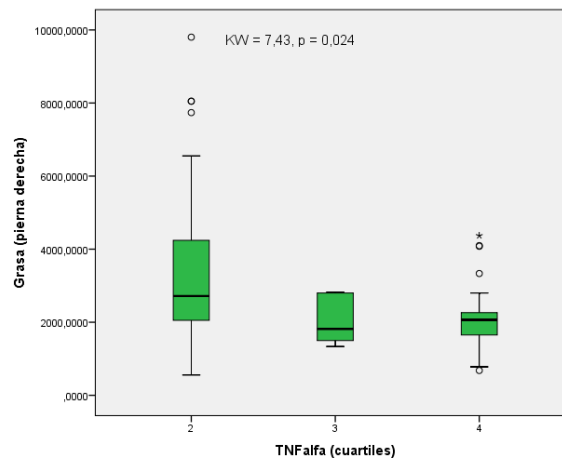
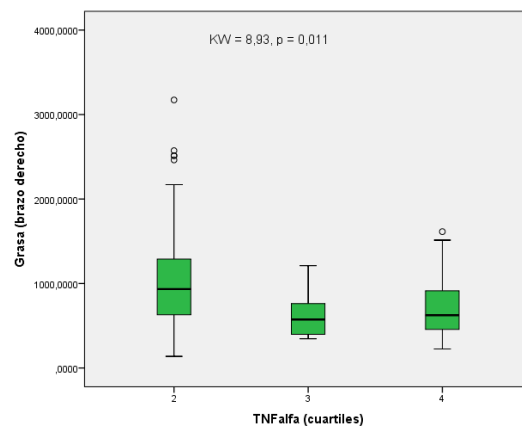
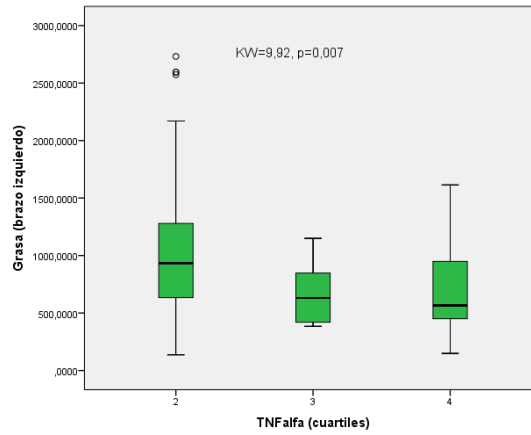
Esto se confirma al analizar la relación de los cuartiles de TNF- α con la composición corporal, encontrando una relación inversa con grasa en brazo izquierdo (KW = 9,92, p = 0,007) y grasa de brazo derecho (KW = 8,93, p = 0,011), grasa en pierna derecha (KW = 7,43, p = 0,024); grasa en pierna izquierda (KW = 9,30, p = 0,01), grasa en tronco (KW = 7,70, p = 0,21), grasa androide (KW = 9,76, p = 0,008), grasa total (KW = 8,48, p = 0,014) y grasa periférica/magro periférico (KW = 6,62, p = 0,037), así como con IMC (KW = 6,20, p = 0,045), magro de pierna izquierda (K = 8,04, p = 0,018), magro de pierna derecha (KW = 9,30, p = 0,01), magro de tronco (KW = 6,52, p = 0,038) y magro total (KW = 6,17, p = 0,046).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

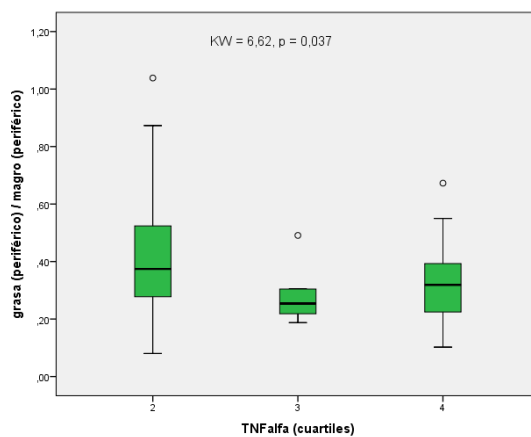
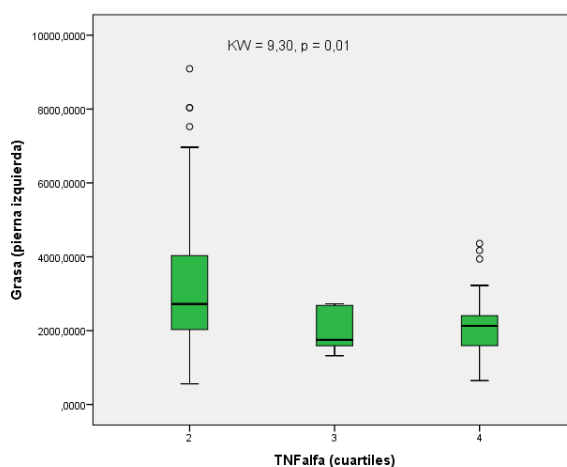
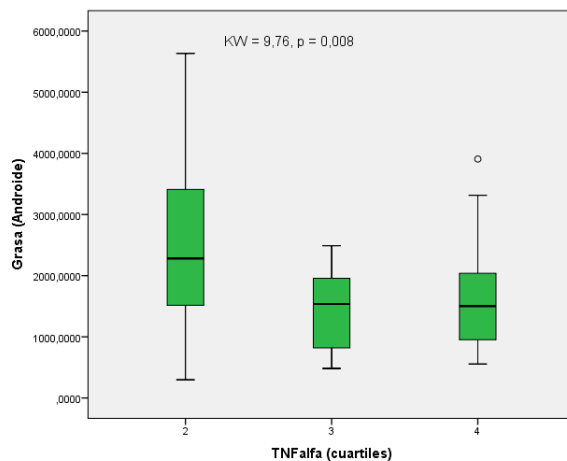


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

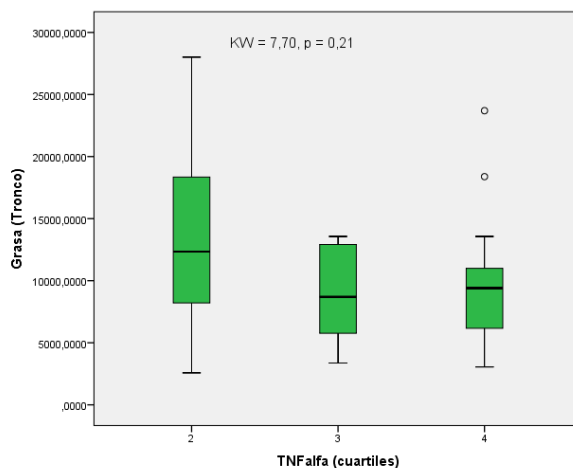
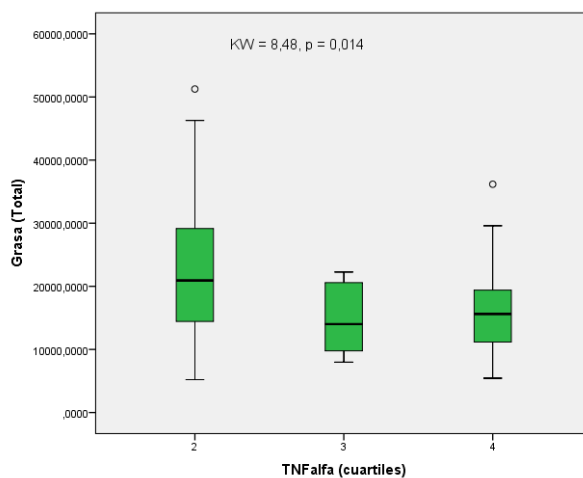
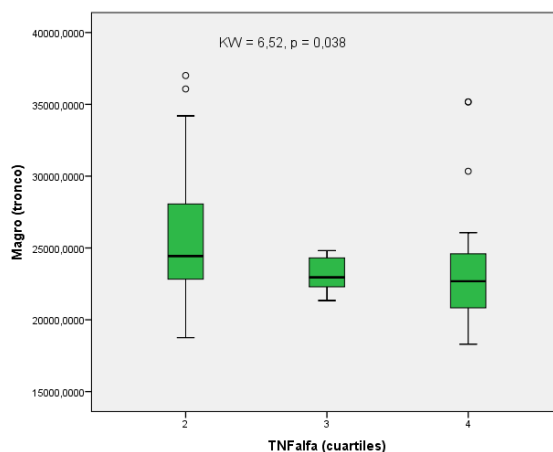


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

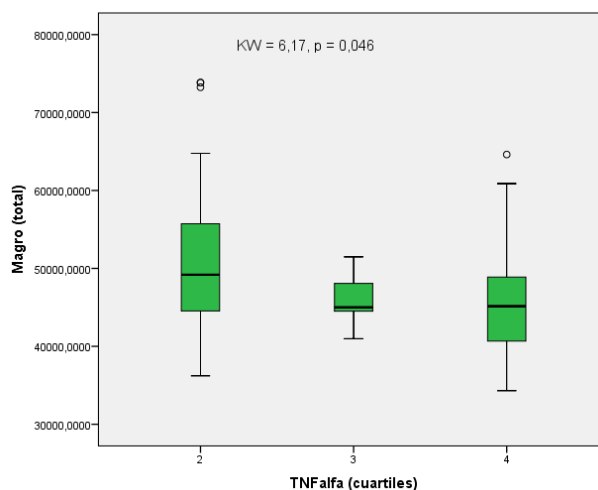
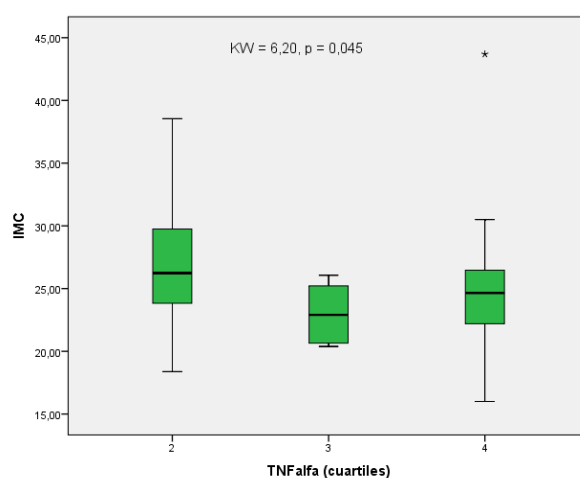
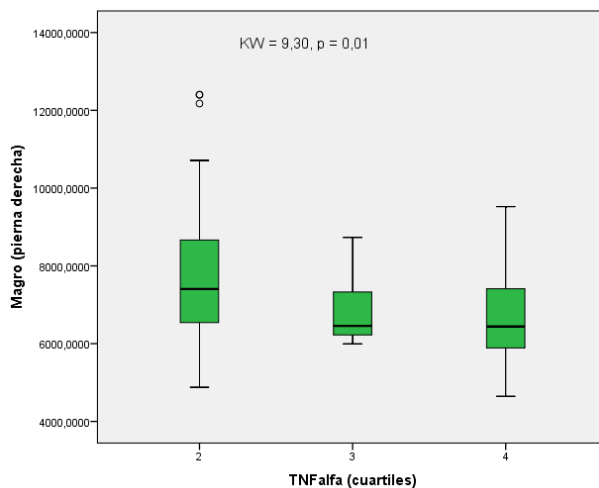


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

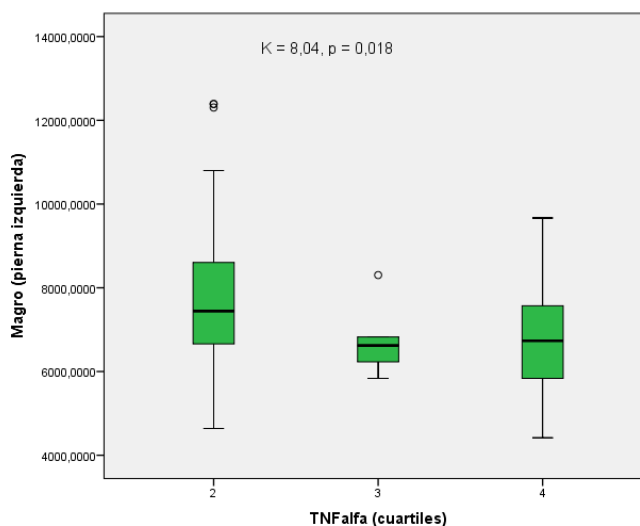


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

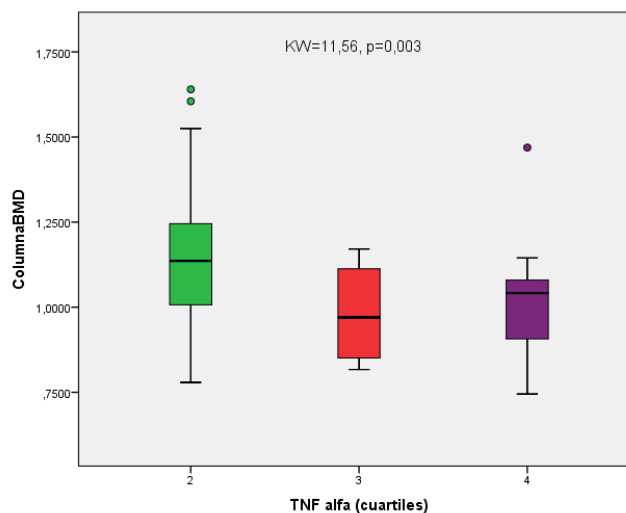
Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

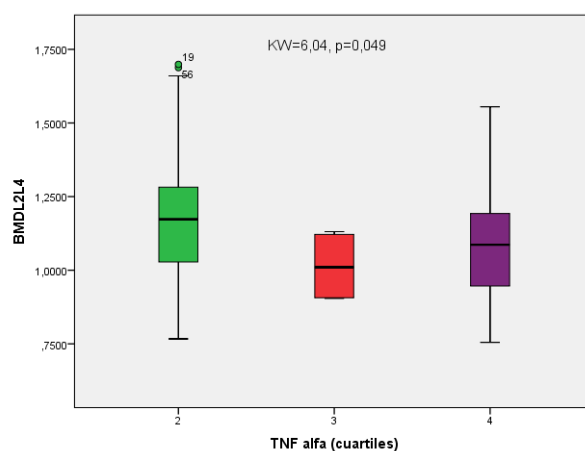
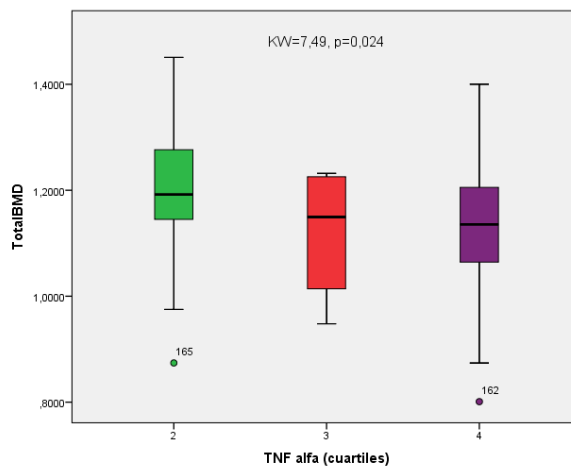


d) TNF- α y hueso

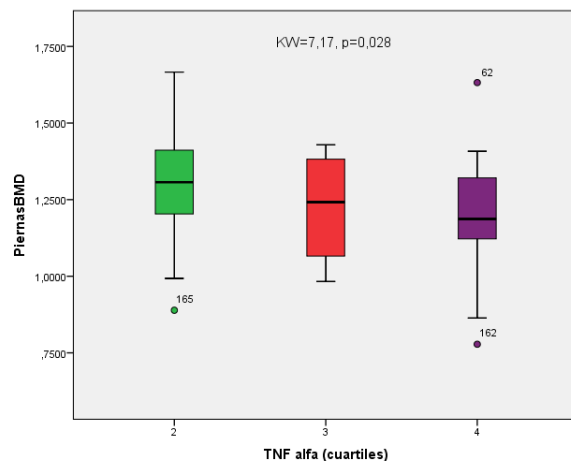
Al clasificar a los pacientes en cuartiles según los valores del TNF- α , encontramos una relación significativa con el BMD a nivel de L2L4 ($KW = 6,04$, $p = 0,049$); a nivel de masa ósea en piernas ($KW = 7,17$, $p = 0,028$); a nivel de tronco ($KW = 9,54$, $p = 0,008$); de pelvis ($KW = 9,33$, $p = 0,009$); columna total ($KW = 11,56$, $p = 0,003$) y BMD total ($KW = 7,49$, $p = 0,024$).



Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Los valores por debajo del nivel de detección quedan excluidos de los análisis estadísticos siempre que supongan más del 25% de los casos

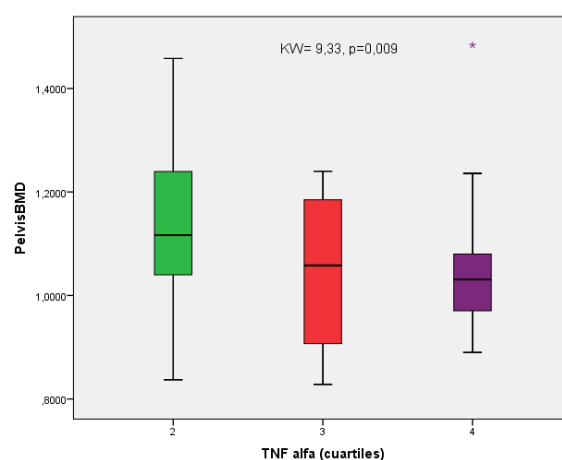
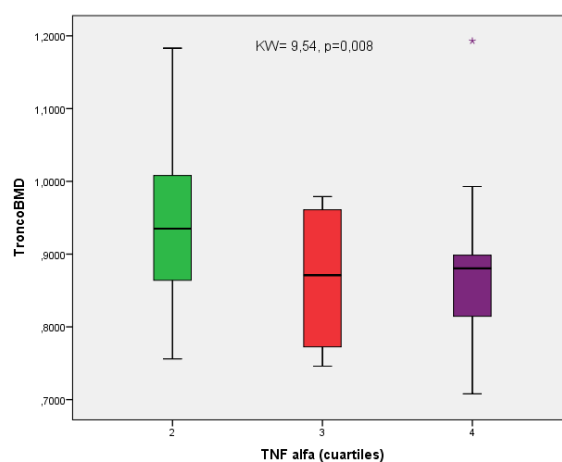


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

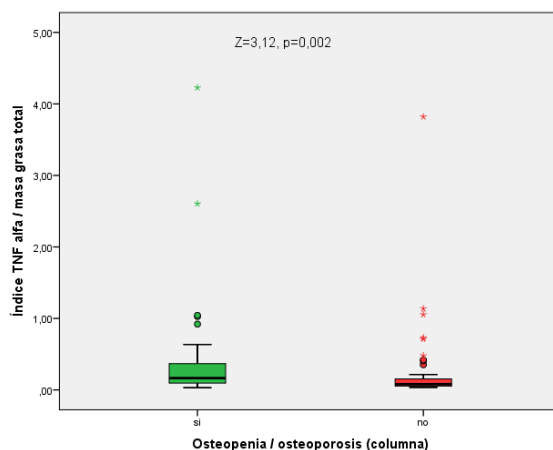
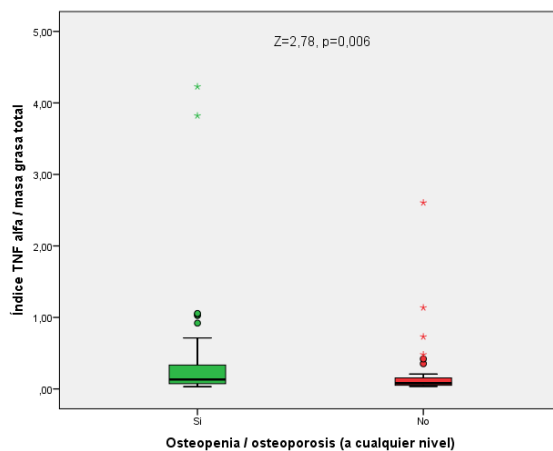


f) TNFalfa / masa grasa: al corregir TNFalfa por masa grasa total encontramos que:

- El índice está más elevado en pacientes con osteopenia / osteoporosis a cualquier nivel ($Z=2,78$, $p=0,006$).
- El índice está más elevado en pacientes con osteopenia / osteoporosis a nivel lumbar ($Z=3,12$, $p=0,002$).
- Existe una tendencia que roza la significación estadística a que el índice esté más elevado en pacientes con osteopenia / osteoporosis a nivel de cuello femoral ($Z=1,75$, $p=0,08$)

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- El índice está más elevado en pacientes con osteopenia / osteoporosis a nivel de cadera total ($Z=3,20$, $p=0,001$).

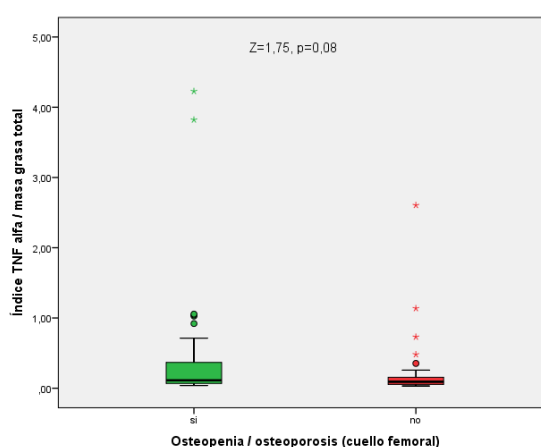
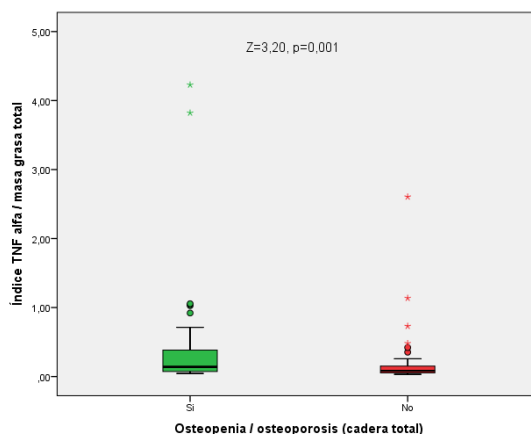


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



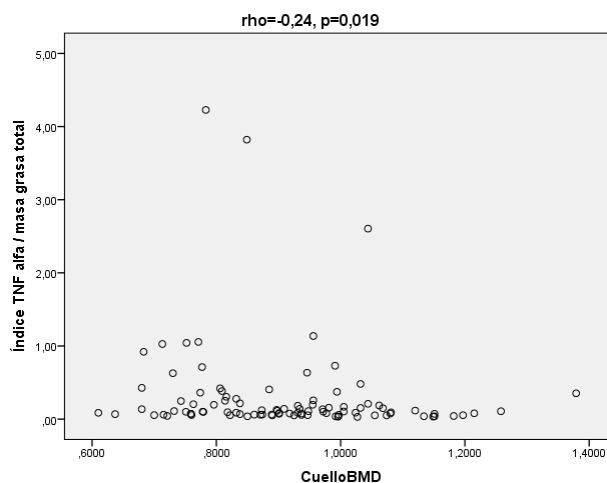
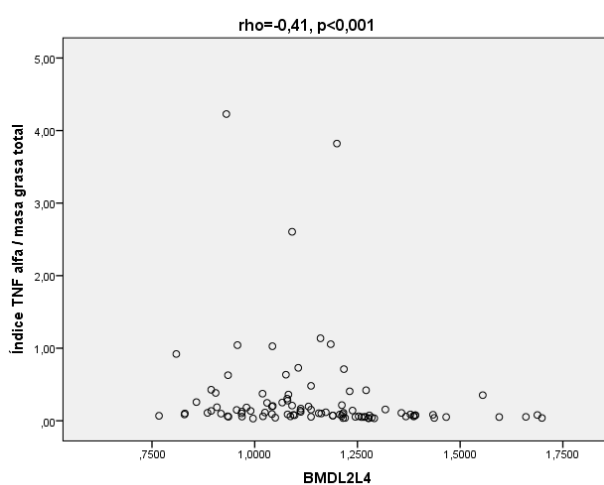
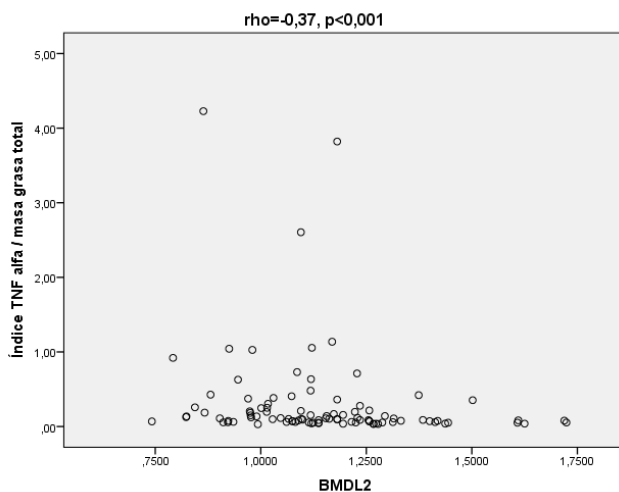
g) Al corregir TNFalfa por masa grasa total y realizar correlaciones con el BMD encontramos que existe asociación inversa estadísticamente significativa entre índice TNFalfa/masa grasa total y BMDL2 ($\rho=-0,37, p<0,001$), BMDL2L4 ($\rho=-0,41, p<0,001$), cuello femoral ($\rho=-0,24, p=0,019$), cadera total ($\rho=-0,35, p<0,001$), brazos ($\rho=-0,30, p=0,003$), piernas ($\rho=-0,45, p<0,001$), tronco ($\rho=-0,53, p<0,001$), costilla ($\rho=0,40, p<0,001$), pelvis ($\rho=-0,52, p<0,001$), columna ($\rho=-0,54, p<0,001$) y total ($\rho=-0,45, p<0,001$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

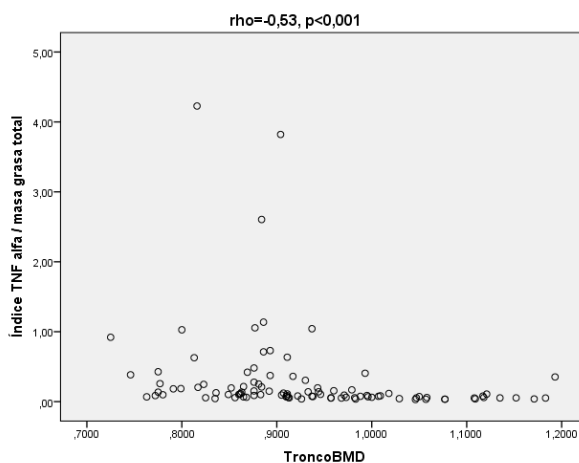
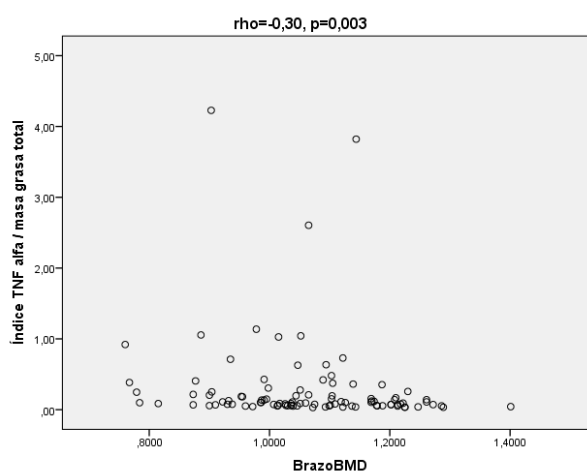
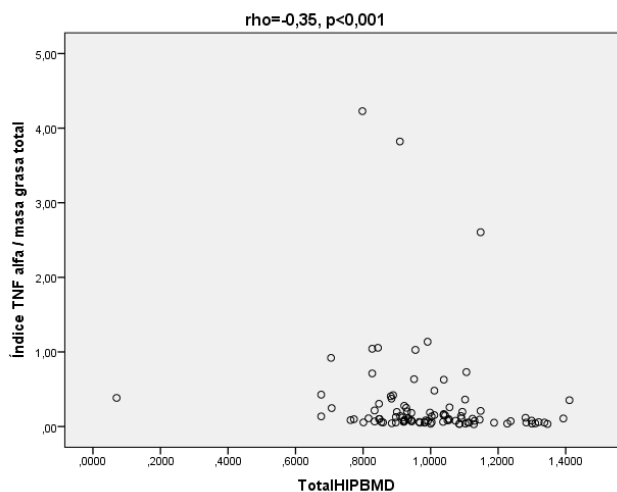


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

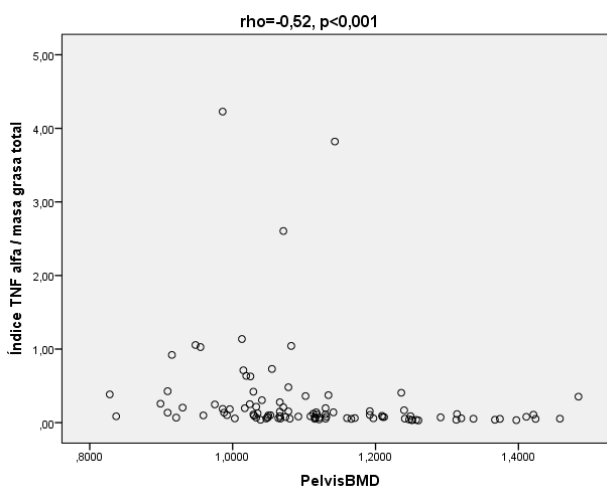
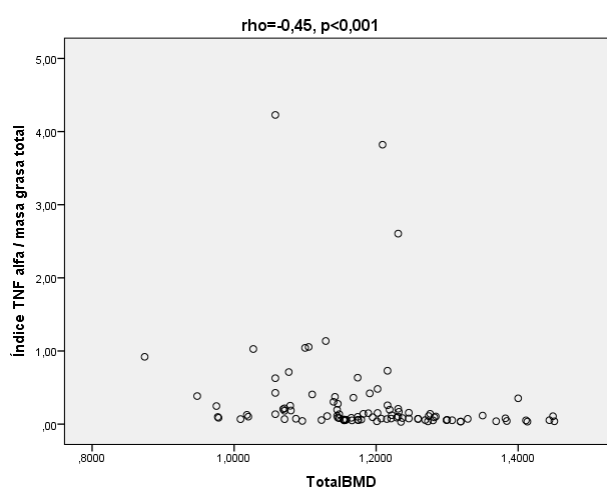
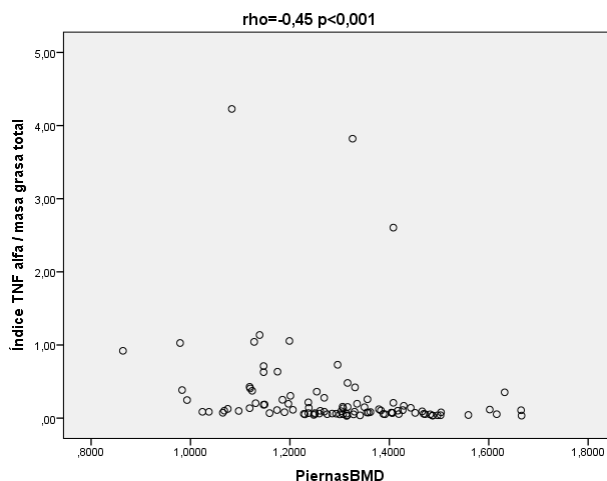


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

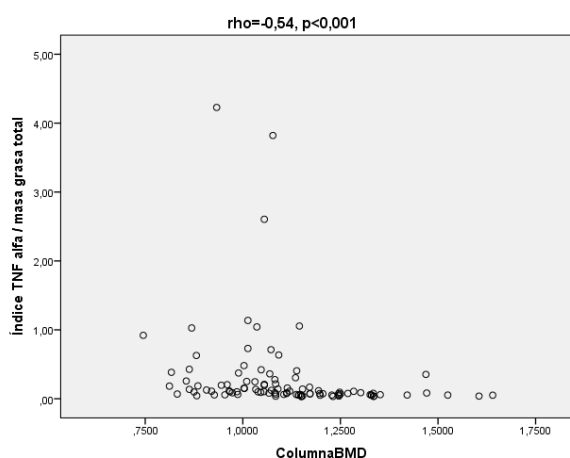
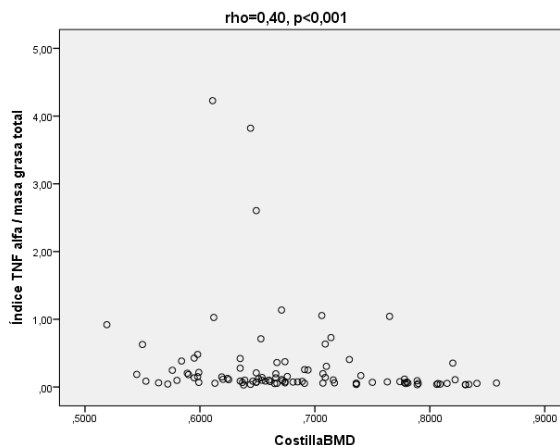


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



h) TNF- α y hormonas

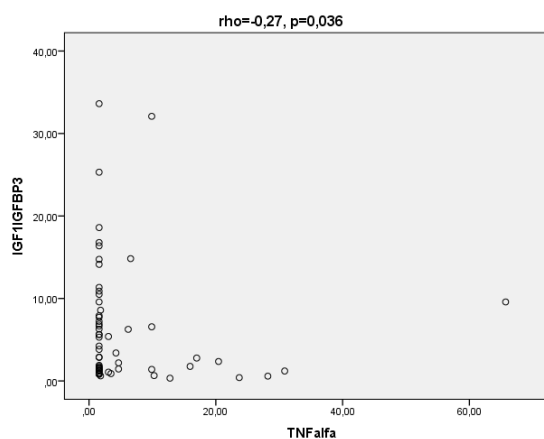
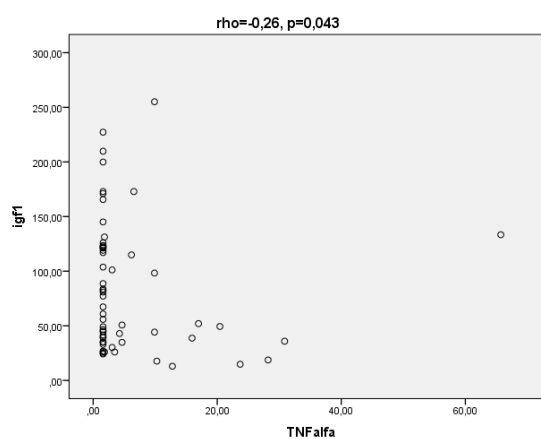
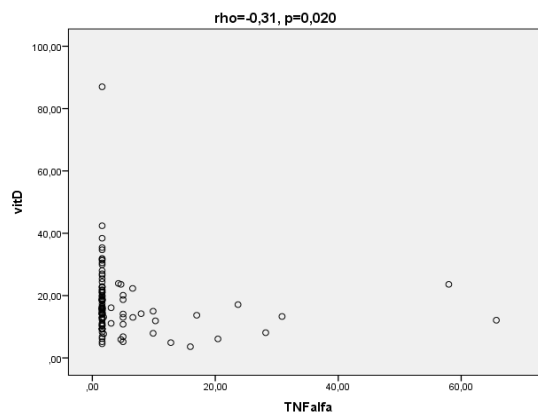
El TNF alfa guarda relación inversa con la vitamina D ($\rho = -0,31$, $p = 0,02$), con la IGF-1 ($\rho = -0,26$, $p = 0,043$), y con el índice IGF1/IGFBP3 ($\rho = -0,27$, $p = 0,036$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

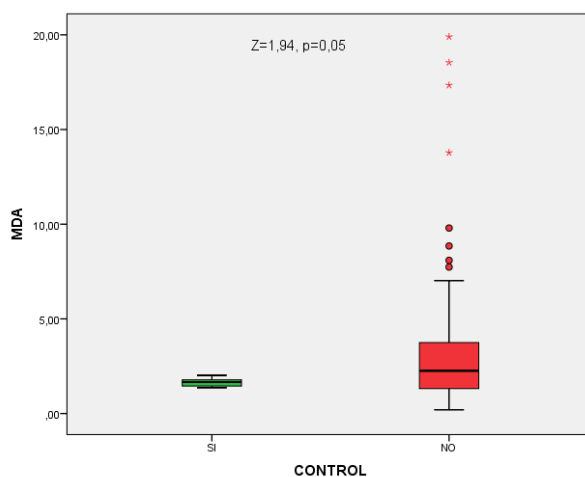
Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Dado el papel de las citocinas proinflamatorias sobre la peroxidación lipídica y la posible influencia de la lesión oxidante sobre el metabolismo óseo procedemos a comentar las alteraciones del MDA.

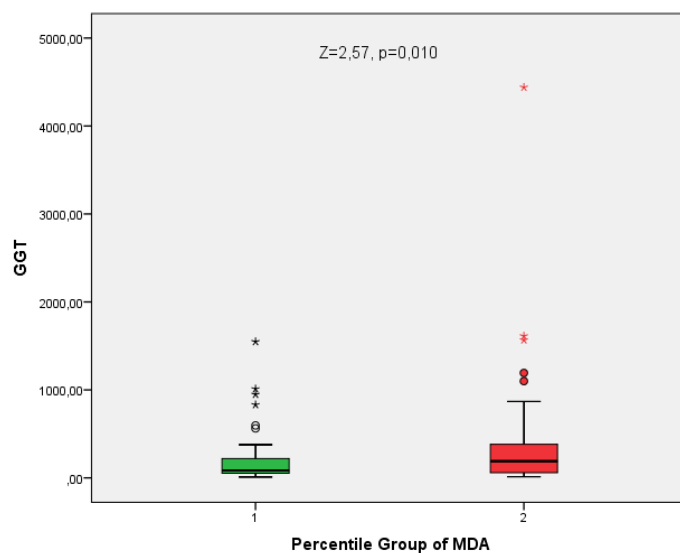
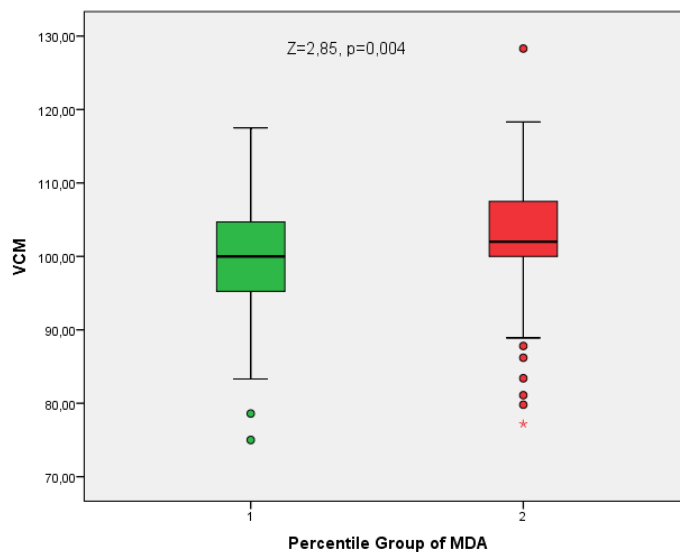
- **MDA**

Encontramos que existían diferencias significativas entre pacientes y controles en lo que respecta a los niveles de MDA ($Z = 1,94$, $p = 0,05$). La media de los pacientes fue de $3,15 \pm 3,05$ Vs $1,65 \pm 0,20$ (nmol/ml).



a) MDA y consumo de alcohol

Los pacientes que tenían valores de MDA por encima de la mediana tendían a consumir más alcohol ($Z=1,67$, $0,1 > p > 0,05$). Asimismo, tenían valores significativamente más elevados de VCM ($Z=2,85$, $p=0,004$) y de GGT ($Z=2,57$, $p=0,010$).



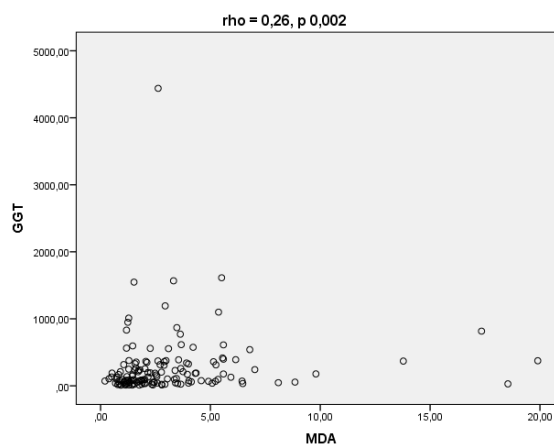
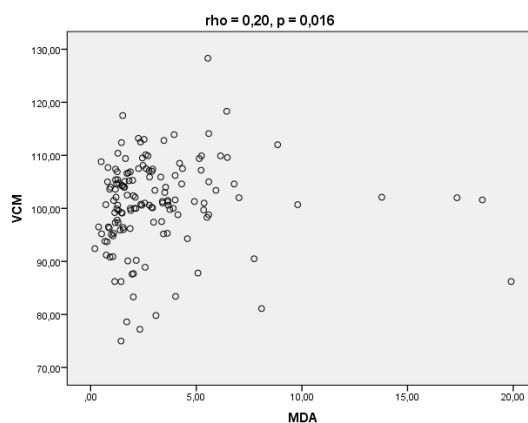
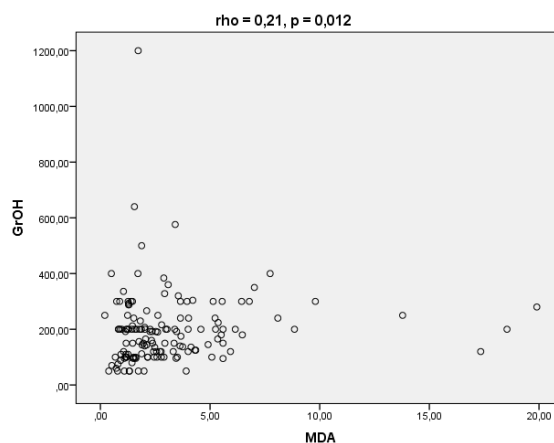
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

El MDA guarda relación directa con los gramos de alcohol ($\rho = 0,21$, $p = 0,012$), con el VCM ($\rho = 0,20$, $p = 0,016$) y con la GGT ($\rho = 0,26$, $p = 0,002$)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

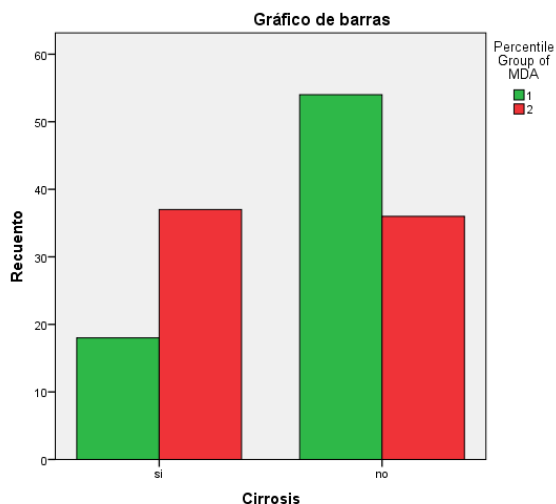
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

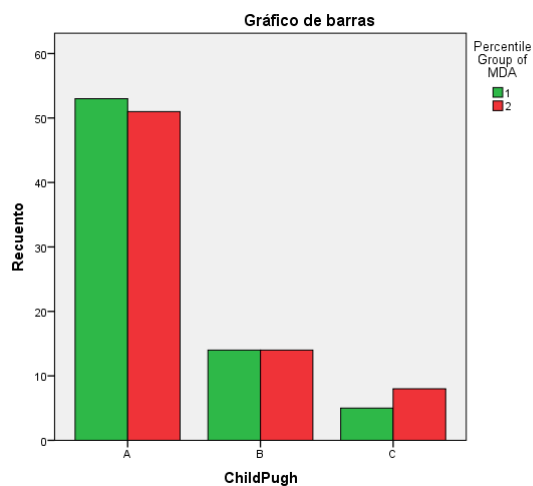
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

b) MDA y función hepática

Los pacientes cirróticos tenían valores de MDA (estratificados según la mediana) más elevados que los no cirróticos, es decir, un 67% de los pacientes cirróticos tenían valores de MDA superiores a la mediana frente a un 40% de los no cirróticos ($\chi^2=9,096$, $p=0,003$).



No encontramos relación al analizar la función hepática evaluada por el índice Child-Pugh con el MDA.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

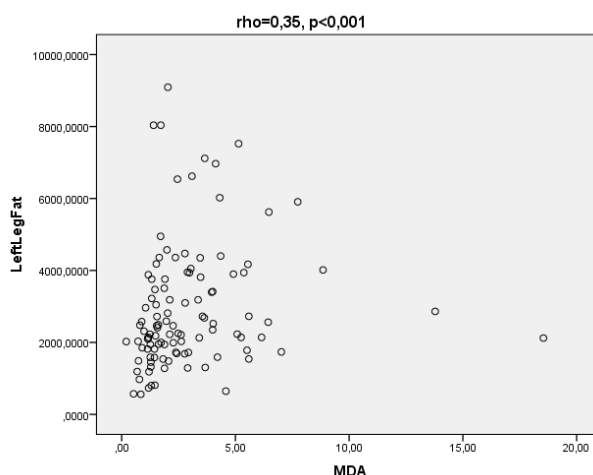
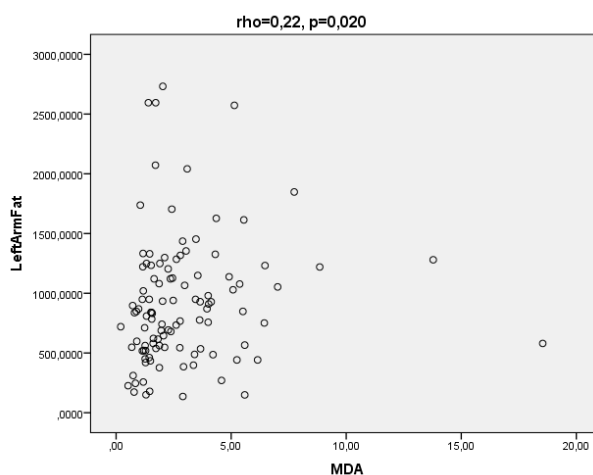
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

c) MDA y composición corporal

No encontramos relación entre masa magra y MDA en ninguno de los compartimentos evaluados. En cambio, existió una relación directa fuertemente significativa entre MDA y masa grasa en todos los compartimentos: brazo izquierdo ($\rho=0,22$, $p=0,020$), brazo derecho ($\rho=0,25$, $p=0,008$), pierna izquierda ($\rho=0,35$, $p<0,001$), pierna derecha ($\rho=0,36$, $p<0,001$), grasa en tronco ($\rho=0,34$, $p<0,001$), grasa ginecoide ($\rho=0,34$, $p<0,001$) y grasa total ($\rho=0,34$, $p<0,001$).

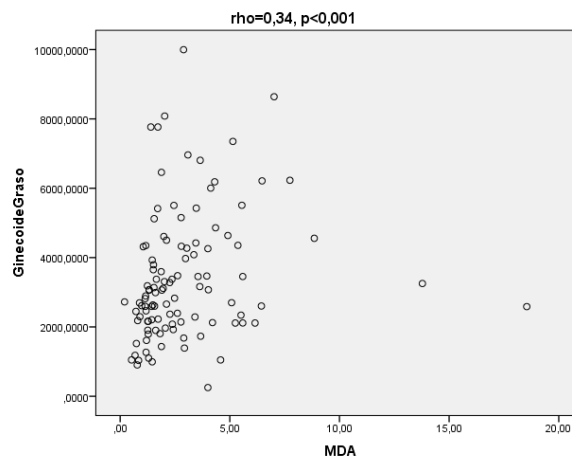
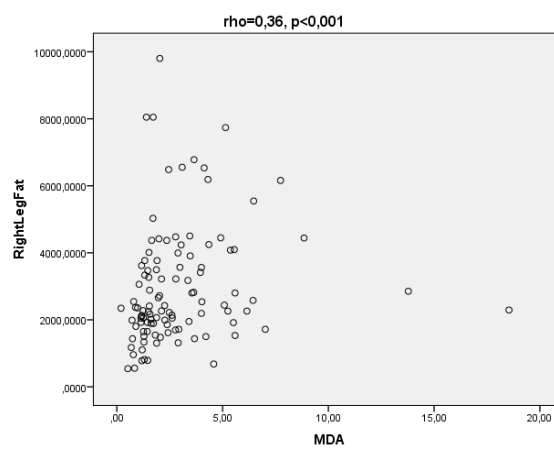
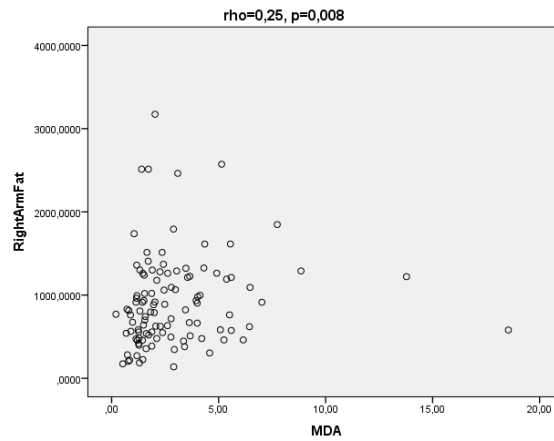


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

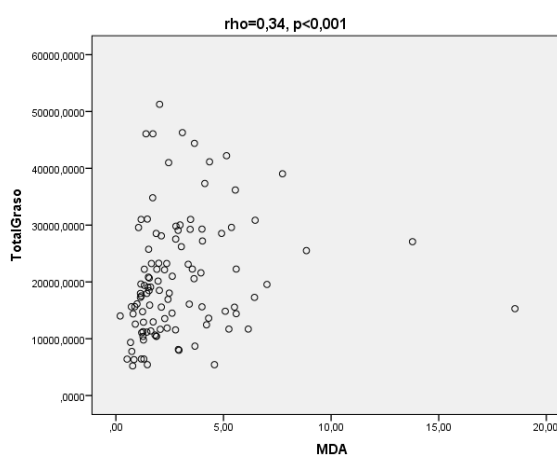
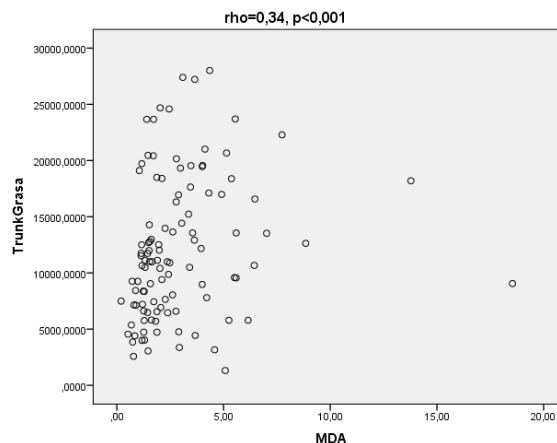


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



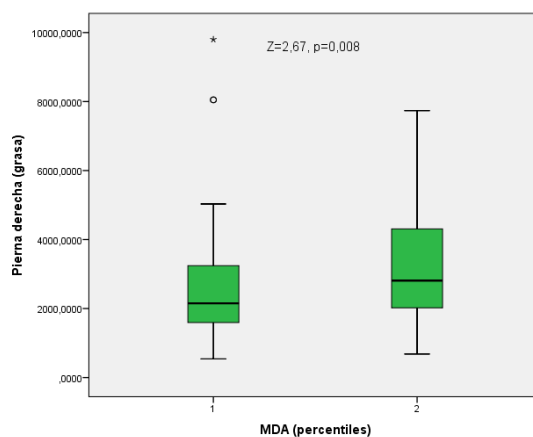
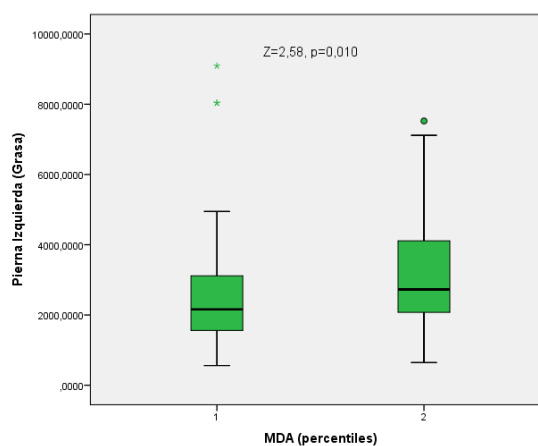
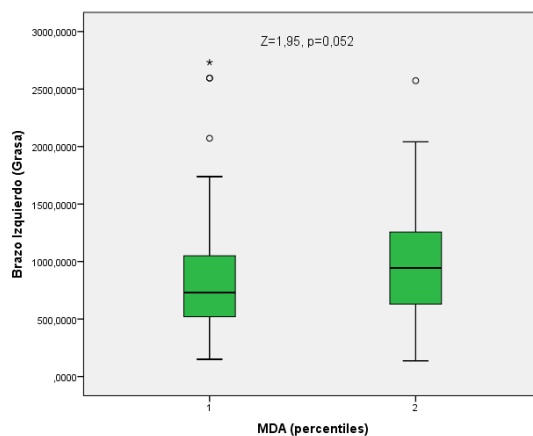
Estos resultados se corroboran al estratificar el MDA según la mediana: encontramos una asociación significativa entre el MDA y la masa grasa en brazo izquierdo ($Z=1,95$, $p=0,052$), brazo derecho ($Z=2,03$, $p=0,042$), pierna izquierda ($Z=2,58$, $p=0,010$), pierna derecha ($Z=2,67$, $p=0,008$), grasa en tronco ($Z=2,85$, $p=0,004$), grasa ginecoide ($Z=2,45$, $p=0,014$) y masa grasa total ($Z=2,74$, $p=0,010$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

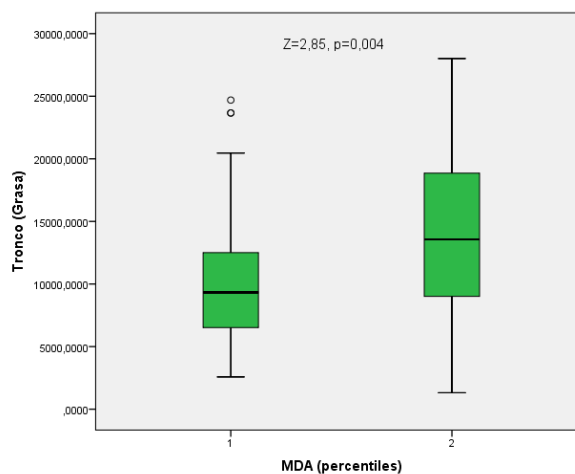
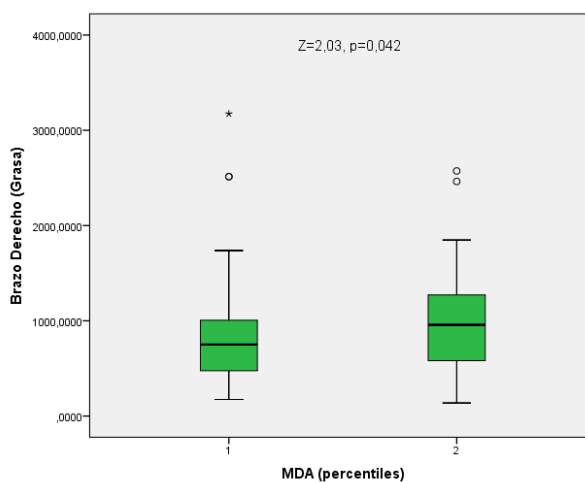
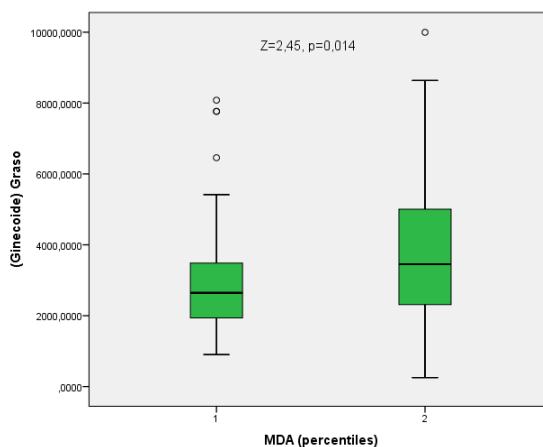


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

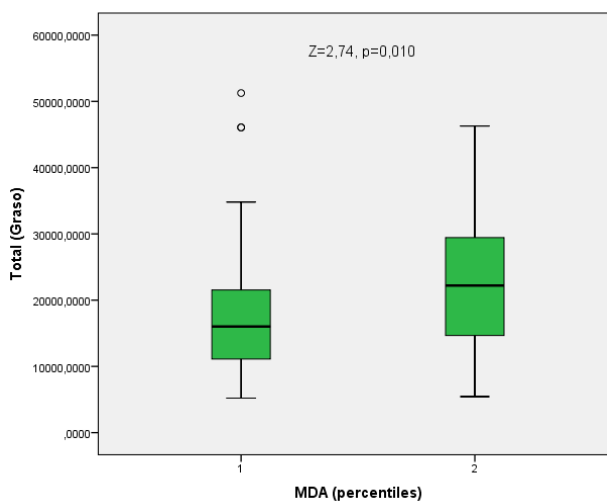


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



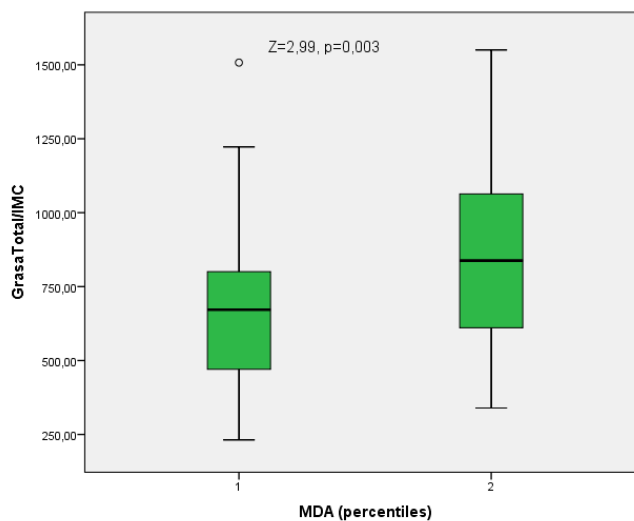
Además, existió una relación estadísticamente significativa entre MDA e:

Índice masa grasa total/BMI ($Z=2,99$, $p=0,003$).

Índice masa grasa total/peso ($Z=2,72$, $p=0,007$).

Índice masa grasa total/masa magra total ($Z=2,87$, $p=0,004$).

Índice masa grasa en tronco/masa grasa en tronco ($Z=2,32$, $p=0,020$).

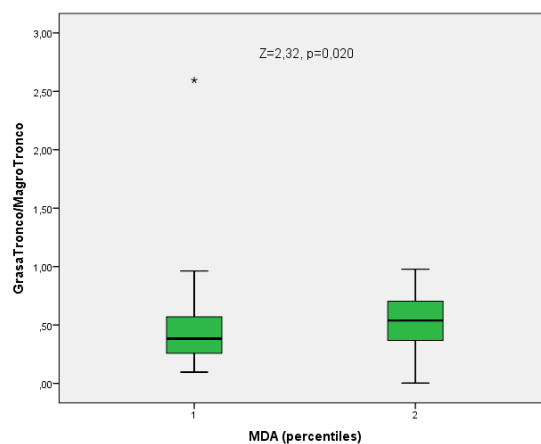
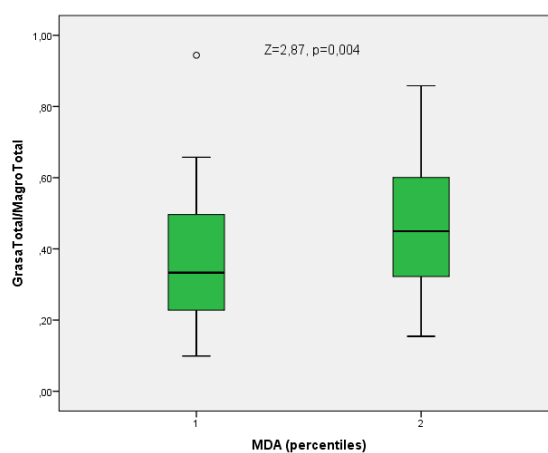
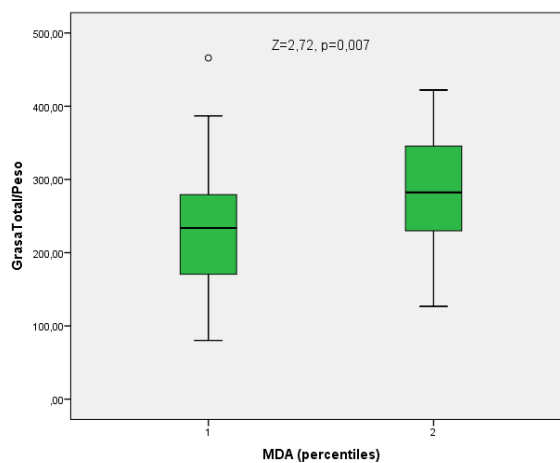


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

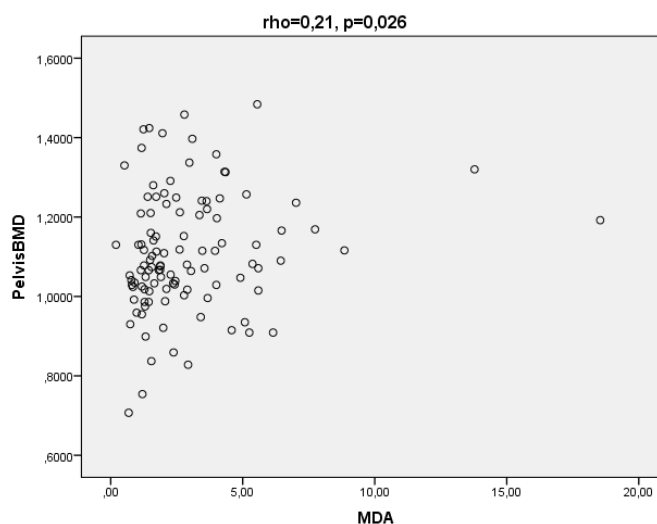
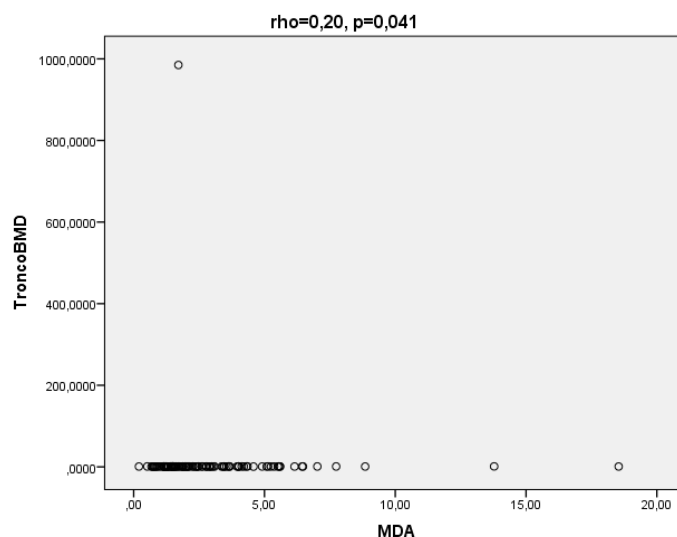
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

d) MDA y hueso

En general encontramos asociación directa con prácticamente todos los compartimentos óseos analizados pero esta asociación es estadísticamente significativa entre el MDA y BMD a nivel de tronco ($\rho=0,20$, $p=0,041$), costillas ($\rho=0,21$, $p=0,033$) y pelvis ($\rho=0,21$, $p=0,026$).

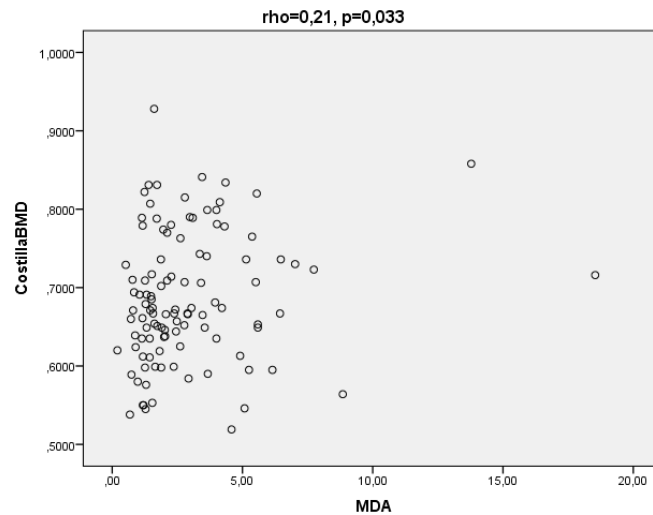


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

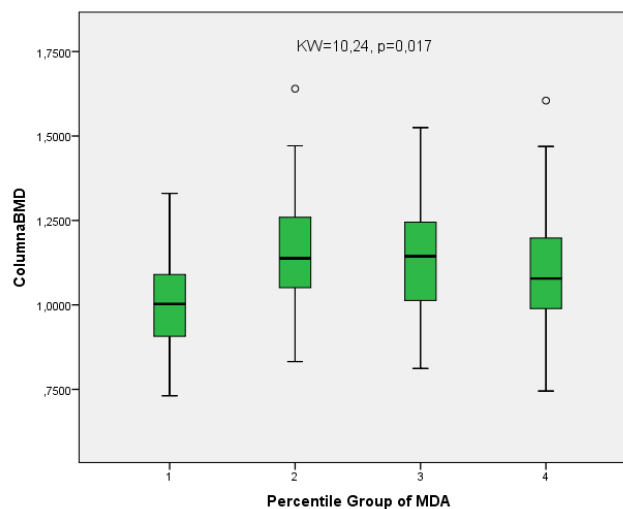
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Estos resultados se confirman si estratificamos la muestra en cuartiles, obteniendo relación estadísticamente significativa con el BMD a nivel de columna (KW=10,24, p=0,017) y trocánter (KW=7,62, p=0,05). Asimismo, se encontró una tendencia a alcanzar la significación estadística al relacionar MDA con BMD a nivel de tronco, costillas, piernas y total (0,1>p>0,05 en todos los casos).

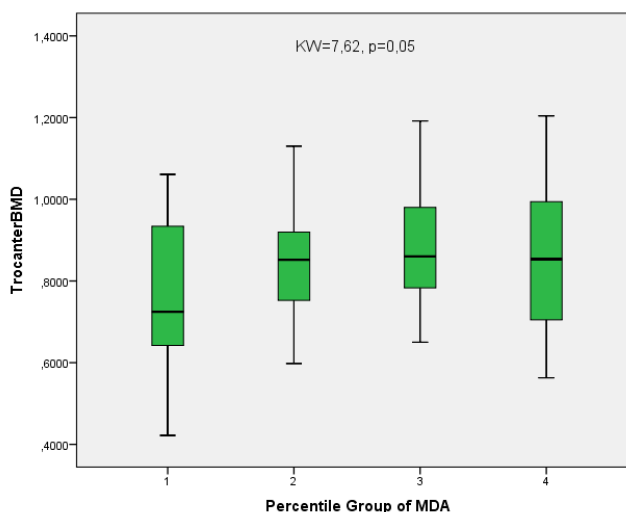


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

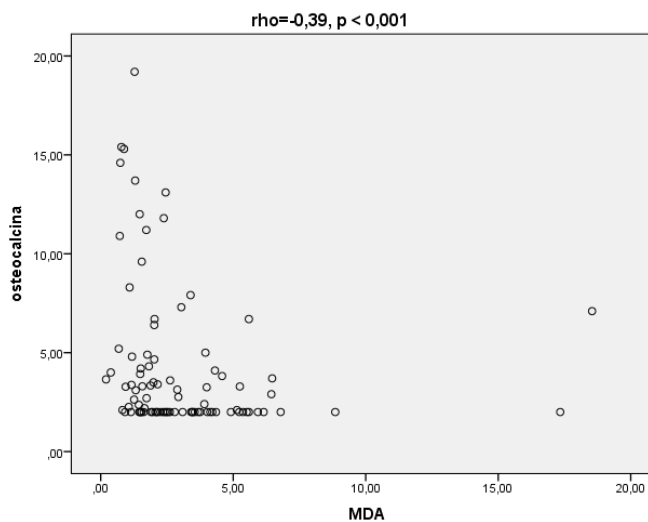
Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



e) MDA y hormonas

El MDA guarda relación inversa con osteocalcina ($\rho = -0,39, p < 0,001$), vitamina D ($\rho = -0,21, p = 0,022$), IGF1 ($\rho = -0,35, p = 0,004$), y con el IGFBP3 ($\rho = -0,30, p = 0,015$) y con el índice IGF1/IGFBP3 ($\rho = -0,34, p = 0,005$).

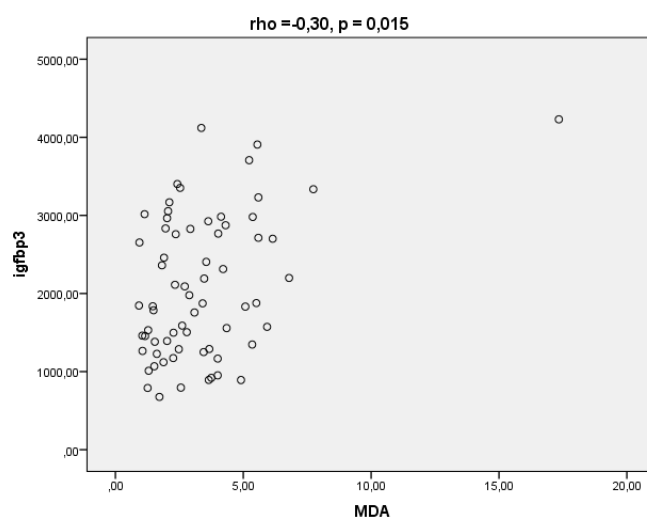
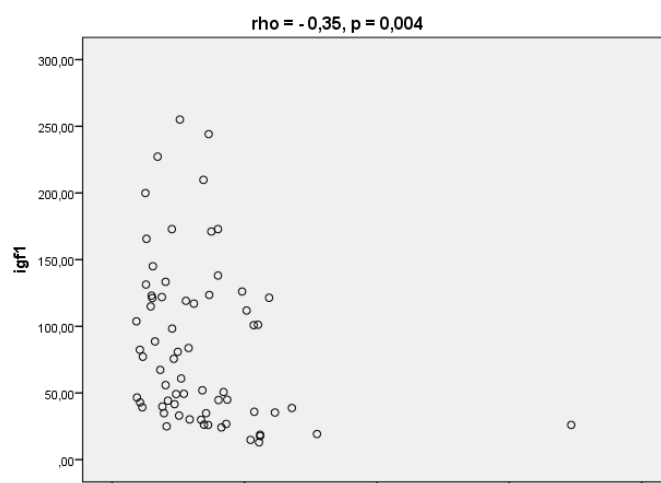
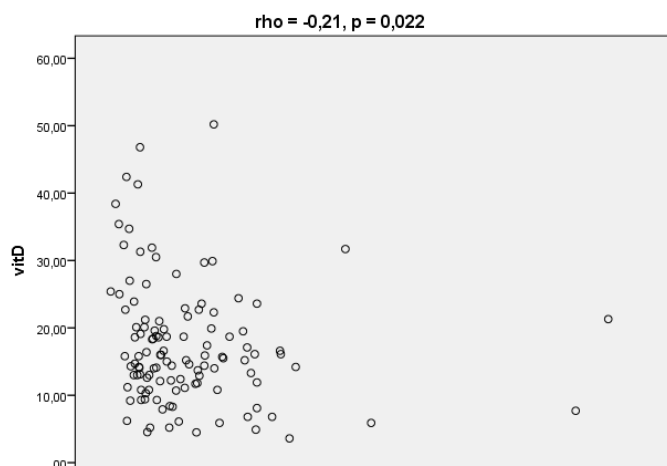


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

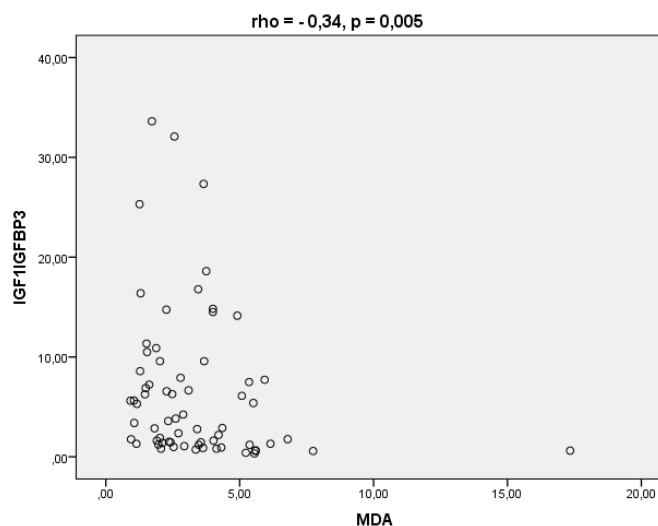


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO, VITAMINAS Y HORMONAS RELACIONADAS

Analizada la prevalencia de osteoporosis en nuestro colectivo, procedemos a analizar si estos cambios se asocian a alteraciones de los marcadores de recambio óseo y/o de algunas hormonas que lo gobiernan, como la PTH y la vitamina D.

- **OSTEOCALCINA Y TELOPÉPTIDO**

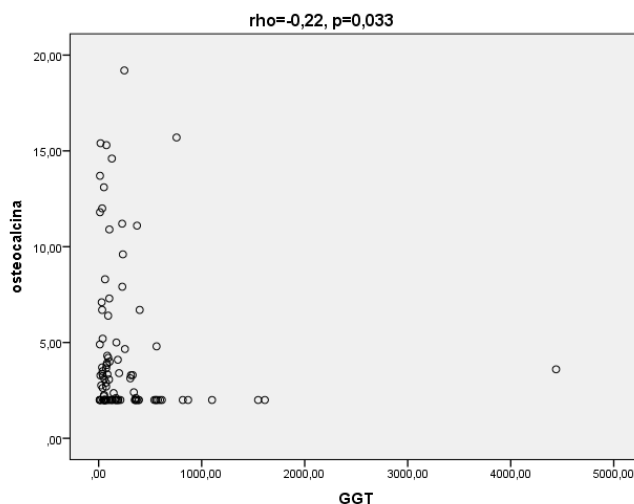
1. Osteocalcina:

La osteocalcina presenta diferencias estadísticamente significativas, estando más elevada en pacientes que controles ($Z 2.98, p = 0.003$)

a) Osteocalcina y consumo de alcohol

La osteocalcina no guarda relación con la cuantía de ingesta etílica, ni tiempo de consumo, ni VMC, pero sí con GGT ($\rho = -0.22, p = 0.033$)

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



b) Osteocalcina y función hepática

La osteocalcina sí guarda relación con la Actividad de Protrombina ($\rho = 0.23, p = 0.022$).

c) Osteocalcina y composición corporal

- Masa grasa

No se observan relaciones estadísticamente significativas entre cuartiles de osteocalcina y masa grasa en los todos los compartimentos analizados.

- Masa magra

No se observan relaciones estadísticamente significativas entre cuartiles de osteocalcina y masa magra en los todos los compartimentos analizados.

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

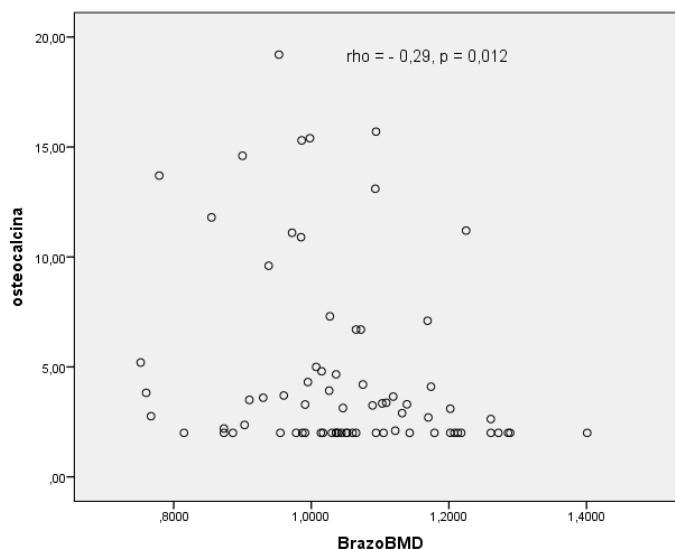
d) Osteocalcina y hueso.

	CUALQUIER OSTEOPOROSIS/OSTEOPENIA	SIN OSTEOPOROSIS/OSTEOPENIA	t, p
OSTEOCALCINA	5,35 ± 4,84 (n = 45)	3,83 ± 2,87 (n = 31)	t = 1,71, p = 0,091

La osteocalcina está más baja de forma no significativa en pacientes con osteopenia/osteoporosis a cualquier nivel, cuello femoral o cadera total. No hay diferencias significativas al valorar la presencia de osteopenia/osteoporosis con los niveles de osteocalcina (Z =1, p 0.032). Tampoco cuando se evalúa con cadera total en cuello.

Sin embargo, los niveles de osteocalcina están un poco más elevados en los pacientes que presentan osteoporosis a nivel de la columna (Z = 2.21, P = 0.027).

En general, la osteocalcina mostró una relación inversa con el BMD a distintos niveles que fue estadísticamente significativa, en los que respecta al BMD del brazo (rho = - 0,29, p = 0,012).



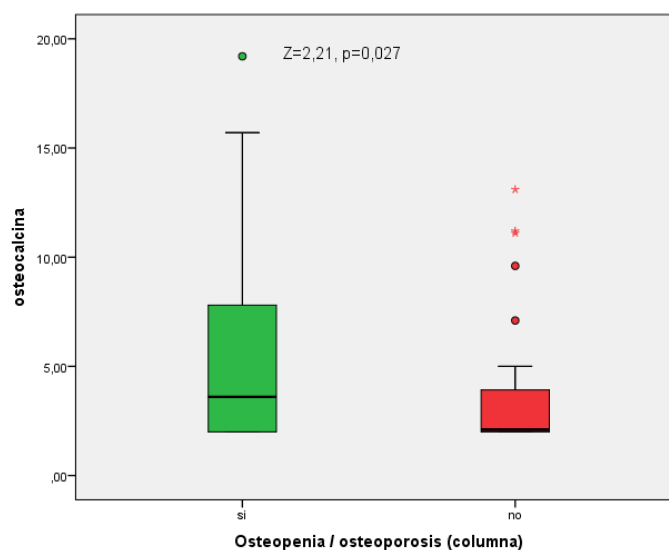
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Los pacientes con osteopenia/osteoporosis a nivel de columna presentan niveles más altos de osteocalcina ($Z = 2,21$, $p = 0,027$).

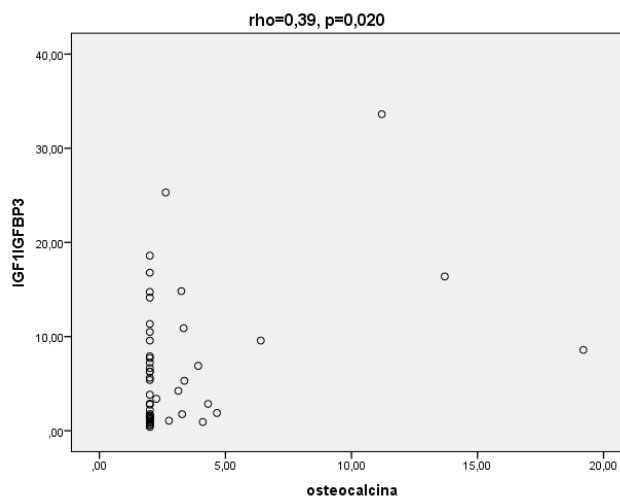


Por otra parte, no se observó relación entre la presencia de osteoporosis a cualquier nivel y los niveles de osteocalcina.

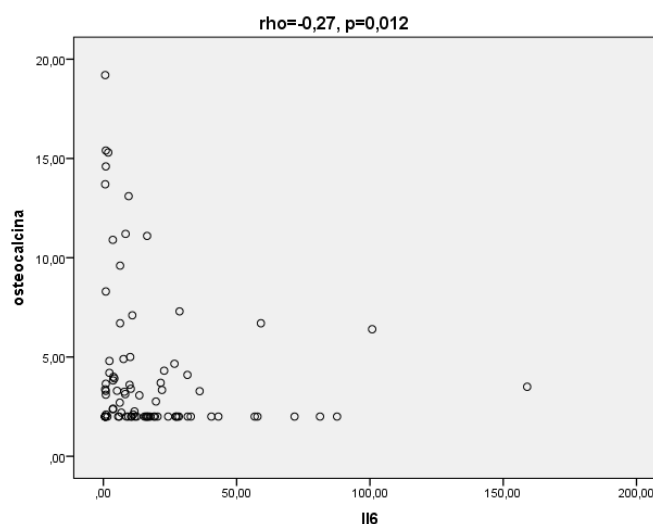
e) Osteocalcina y hormonas

Encontramos una relación estadísticamente significativa entre los niveles de osteocalcina e IGF/IGFBP3 ($\rho = 0,39$, $p = 0,020$).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



La Il6 guarda relación inversa con la osteocalcina (rho = - 0,27, p = 0,012),



Encontramos una relación estadísticamente significativa entre osteocalcina y vitamina D (rho = 0,33, p = 0,002), osteocalcina e IGF1 (rho = 0,32, p = 0,020).

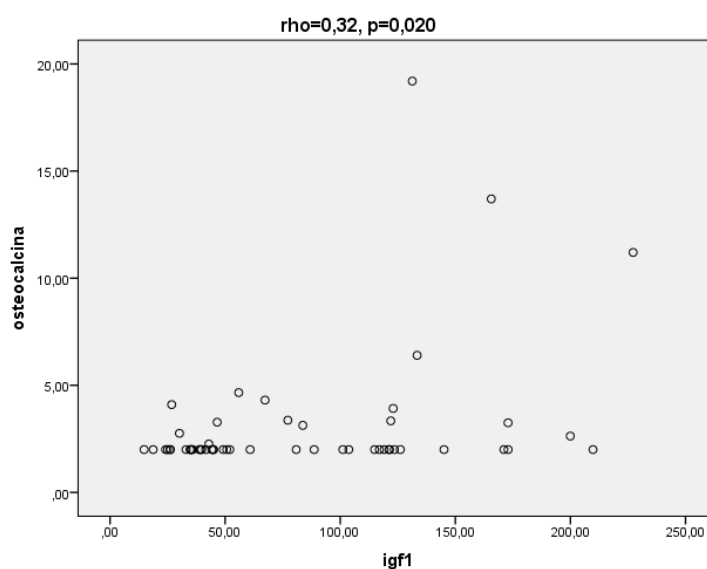
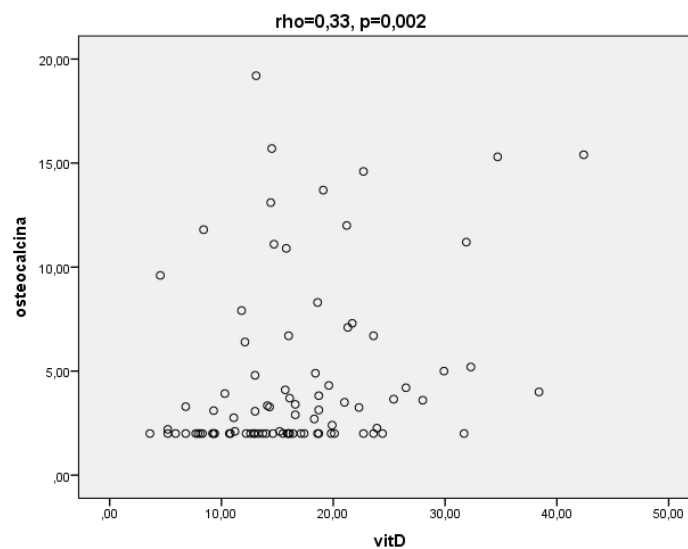
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

La IGF-1 guardó relación directa con la osteocalcina ($\rho = 0.32$, $P = 0.02$) (es decir, con marcadores de la síntesis ósea).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

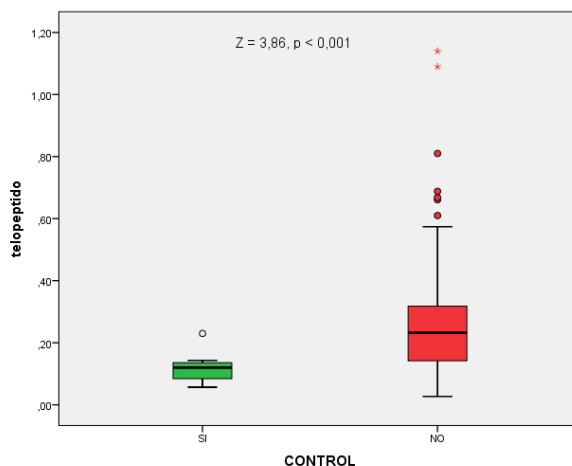
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

• **Telopéptido:**

Los niveles de telopéptido estaban más elevados en paciente que en controles ($Z = 3,86$, $p < 0,001$).

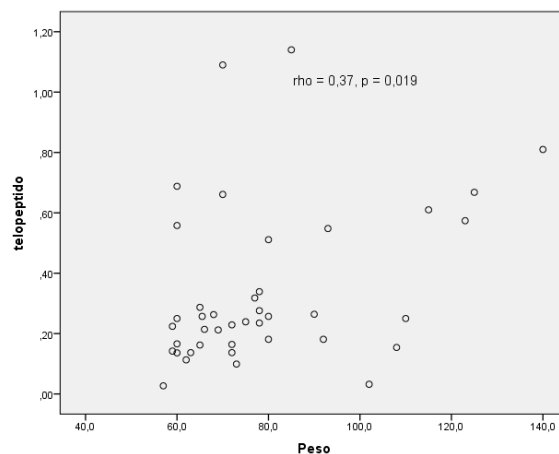


a) *Telopéptido, consumo de alcohol y función hepática*

Los niveles de telopéptido no guardan relación con la intensidad del alcoholismo ni con la función hepática.

b) *Telopéptido y composición corporal*

El telopéptido se relaciona de forma directa con el peso ($\rho = 0,37$, $p = 0,019$).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

c) Telopéptido y hueso

Los niveles de telopéptido están más bajos en pacientes, de forma no significativa, analizando la presencia de osteopenia/osteoporosis a nivel de columna lumbar ($Z = -0,11$, $p = 0,90$), cadera total o cuello femoral.

No se encontró relación entre los niveles de telopéptido y el BMD.

d) Telopéptido, adipocinas y hormonas

Existe una relación inversa entre los niveles de telopéptido y leptina ($r = -0,42$, $p = 0,006$). Esta relación es aún más acusada cuando se corrige la leptina por la masa grasa total ($r = -0,58$, $p < 0,001$). No se observó relación entre los niveles de telopéptido con PTH y vitamina D.

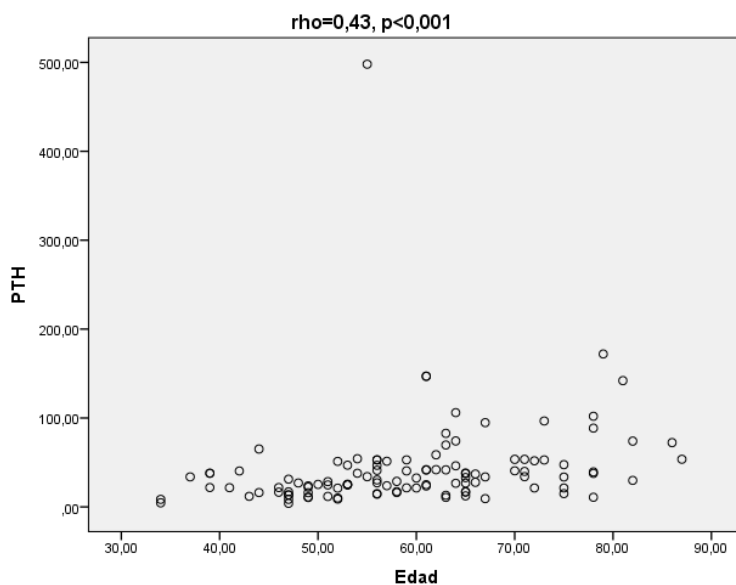
• VITAMINA D, PTH E IGF-1

	CONTROL	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PTH	SI	29	75,5097	134,14483	24,91007
	NO	114	42,5791	52,79235	4,94446
vitD	SI	10	98,4550	24,39111	7,71315
	NO	130	17,9479	10,72036	,94024
osteocalcina	SI	54	3,0524	2,34541	,31917
	NO	96	4,4746	3,93546	,40166
igf1	SI	28	184,4304	99,17025	18,74141
	NO	67	85,0549	60,69791	7,41543

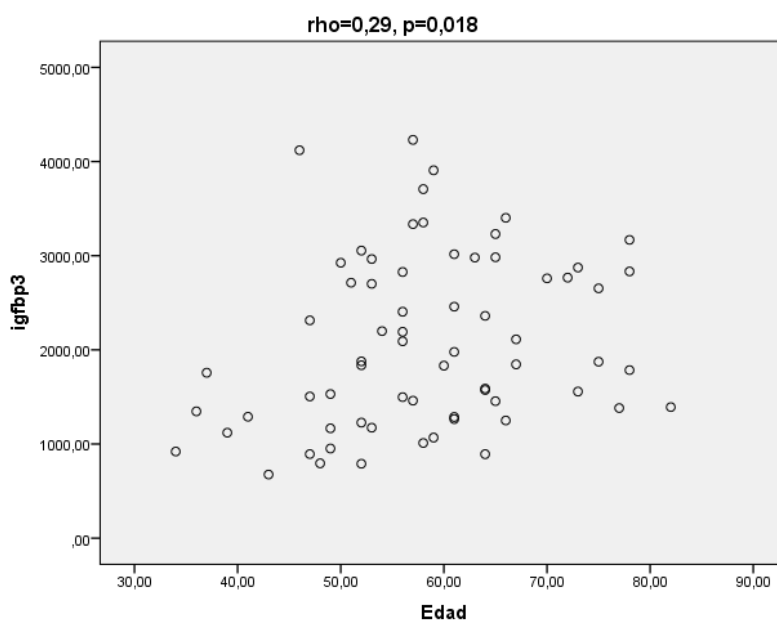
a) PTH, vitamina D, IGF-1, IGFBP3, IGF-1/IGFBP3 y consumo de alcohol

La PTH guarda una relación directa con la edad ($\rho = 0,43$, $p < 0,001$) y con el tiempo de consumo ($\rho = 0,31$, $p < 0,001$).

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



La IGFBP3 guardó relación estadísticamente significativa con la edad ($\rho = 0,29$, $p = 0,018$).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

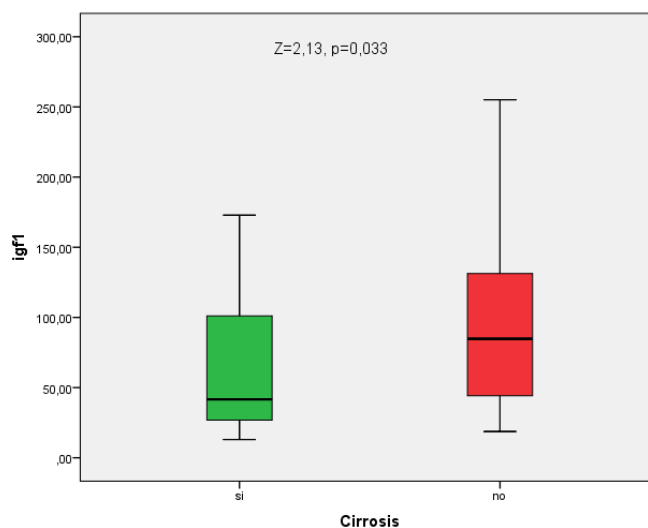
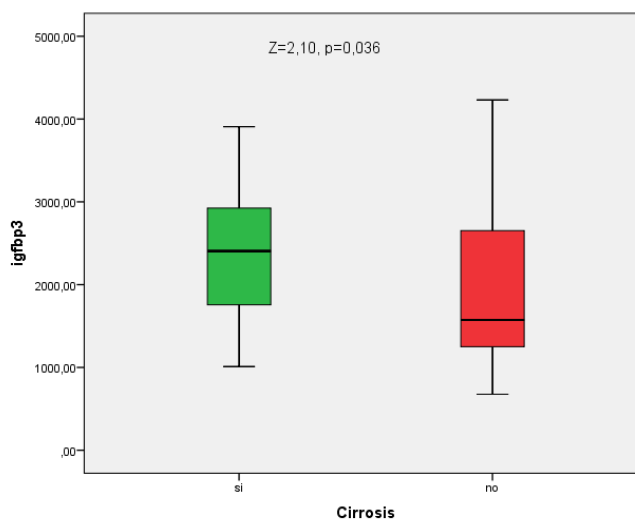
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

b) PTH, vitamina D, IGF-1, IGFBP3, IGF-1/IGFBP3 y función hepática

Los pacientes cirróticos presentaron niveles significativamente más altos de IGFBP3 ($Z = 2,1, p = 0,036$), y en cambio, niveles más bajos de IGF1 ($Z = 2,13, p = 0,033$) e IGF1/IGFBP3 ($Z = 2,13, p = 0,033$).

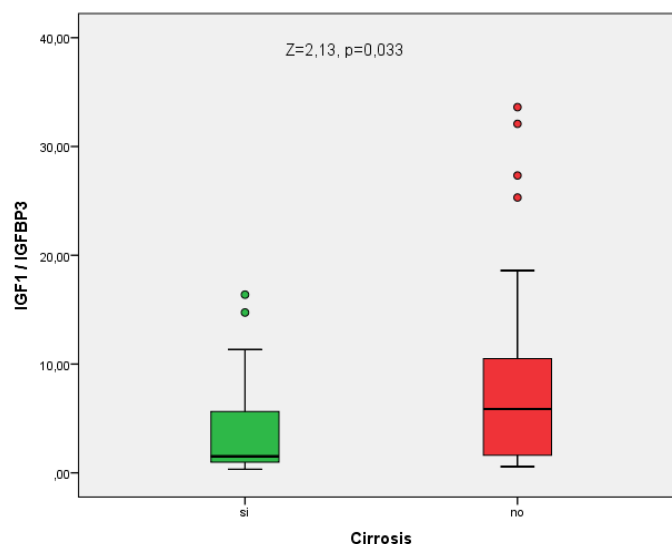


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Los paciente cirróticos presentaban niveles de calcemia inferiores a los no cirróticos ($t = 3$, $p = 0,003$). Esta diferencia no obedece a las diferencias de albuminemia entre cirróticos y no cirróticos. Al contrario, cuando calculamos el índice calcemia/albuminemia el valor obtenido es significativamente más elevado ($t = 2,66$, $p = 0,009$) en pacientes cirróticos que en no cirróticos.

No hay diferencias significativas en lo que respecta a fósforo, magnesio, calciuria, fosfaturia y magnesiuuria entre paciente cirróticos y no cirróticos.

c) PTH, vitamina D, IGF-1, IGFBP3, IGF-1/IGFBP3 y composición corporal

- Masa grasa

En nuestro estudio ninguna de las vitaminas estudiadas guarda relación con la cantidad de la grasa. Únicamente la PTH se asocia de forma directa con grasa en pierna izquierda ($\rho = 0,22$, $p = 0,044$), brazo derecho ($\rho = 0,28$, $p = 0,011$) y brazo izquierdo ($\rho = 0,22$, $p = 0,042$). La PTH guarda también relación directa con el índice grasa en miembros/magro en miembros ($\rho = 0,24$, $p = 0,033$). Al clasificar la PTH en cuartiles observamos relación con la masa grasa de brazo izquierdo (KW = 9,27, $p = 0,026$), masa

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

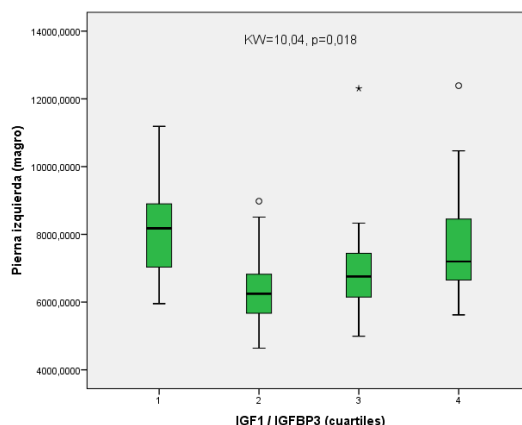
grasa de brazo derecho (KW = 12,78, p = 0,005), pierna derecha graso (KW 7,67, p = 0,053), el índice grasa/magro en extremidades (KW = 8.61, p = 0,35).

No se observan relaciones estadísticamente significativas entre cuartiles de IGF-1, IGFBP3, índice IGF1/IGFBP3 con los todos los compartimentos analizados.

- Masa magra

Por otra parte, la IGFBP3 guarda una relación inversa con la masa magra en el brazo izquierdo (rho = - 0,33, p = 0,020), brazo derecho (rho = - 0,30, p = 0,033).

No se observan relaciones estadísticamente significativas entre cuartiles de IGF-1 e IGFBP3, pero sí con el índice IGF1/IGFBP3 estratificado en cuartiles y masa magra de pierna izquierda (KW = 10,04, p = 0,018), masa magra de pierna derecha (KW = 12,11, p = 0,007), masa magra de tronco (KW = 8,27, p = 0,041), y masa magra total (KW = 10,69, p = 0,013).

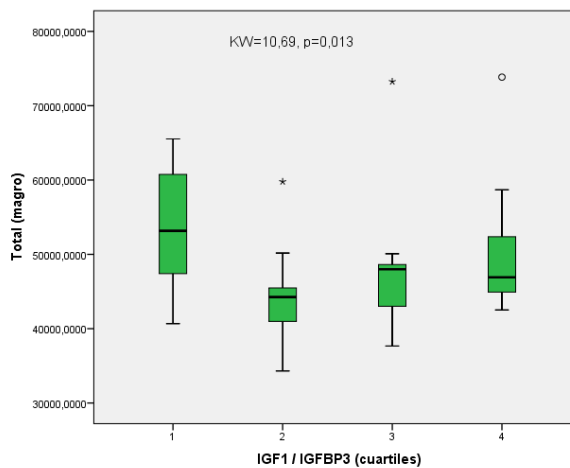
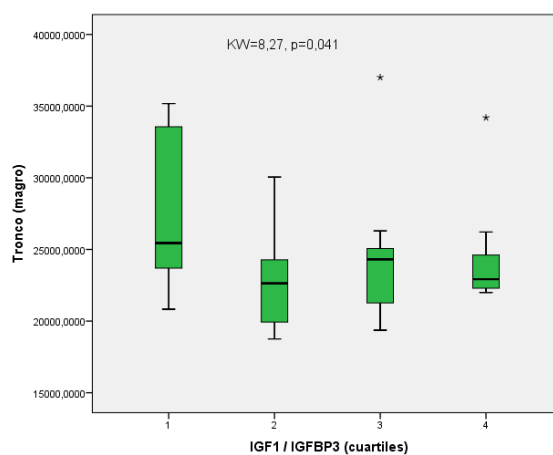
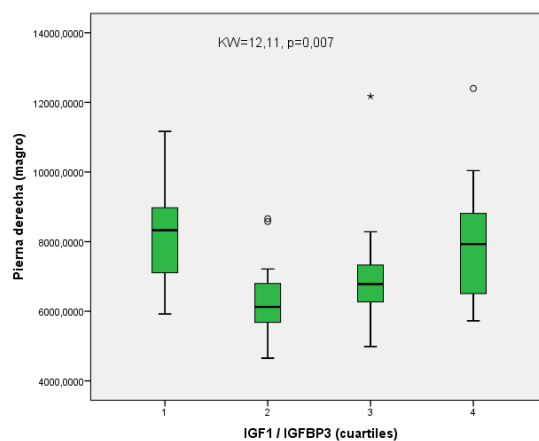


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

d) PTH, vitamina D, IGF-1, IGFBP3, IGF-1/IGFBP3 y hueso

La vitamina D mostró una tendencia a niveles más bajos en pacientes con osteoporosis a cualquier nivel, aunque no fue significativa dicha asociación. Tampoco encontramos relaciones significativas entre vitamina D clasificada como insuficiencia, deficiencia y normal.

Los niveles de IGF-1 mostraron una tendencia a estar más bajos en pacientes con osteoporosis en cualquier nivel, en cuello y en cadera.

e) PTH, vitamina D, IGF-1, IGFBP3, IGF-1/IGFBP3 y hueso

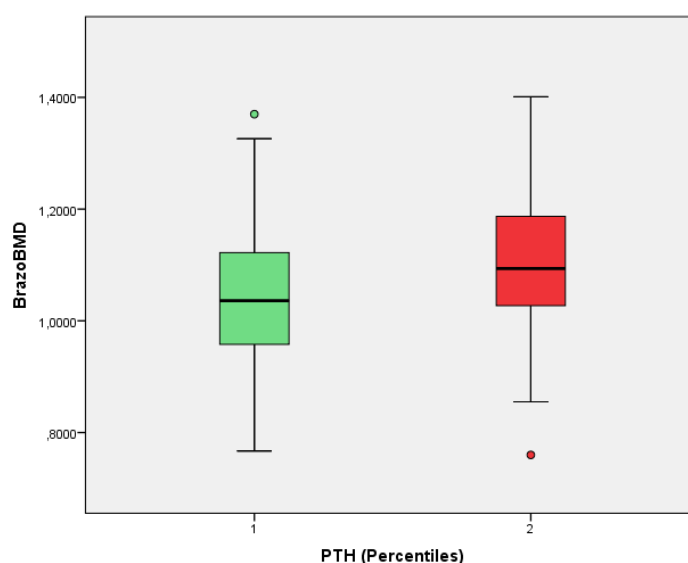
No encontramos relación entre los niveles de calcemia, magnesemia y fosforemia entre los pacientes con osteoporosis/osteopenia a cualquier nivel. Tampoco encontramos relación entre la presencia de osteoporosis a cualquier nivel y la fracción de excreción urinaria de calcio, fósforo y magnesio.

	CUALQUIER OSTEOPOROSIS/ OSTEOPENIA	SIN OSTEOPOROSIS/ OSTEOPENIA	t, p
PTH	47,05 ± 72,83 (n = 49)	39,3 ± 28,52 (n = 35)	t = 0,6, p = 0,551
IGF1	68,8 ± 44,73 (n = 25)	96,28 ± 62,32 (n = 26)	t = -1,803, p = 0,78
IGFBP3	2273,92 ± 877,01 (n = 25)	1885,73 ± 832,61 (n = 26)	t = 1,622, p = 0,111
IGF1/IGFBP3	4,51 ± 4,66 (n = 25)	7,74 ± 8,12 (n = 26)	t = -1,732, p = 0,090
VITAMINA D	17,5 ± 9,6 (n = 57)	19,31 ± 13,75 (n = 38)	t = -0,762, p = 0,448

Tampoco encontramos relación entre la presencia de osteoporosis a nivel de cadera total y la fracción de excreción urinaria de calcio, fósforo y magnesio, o los niveles de calcemia, magneemia y fosforemia.

Tampoco encontramos relación entre BMD a cualquier nivel y los parámetros mencionados.

Encontramos una elevación no significativa de la PTH en pacientes con osteoporosis u osteopenia a cualquier nivel, a nivel de cuello femoral y a nivel de cadera total. Se observó también que los cuartiles más altos de PTH se asociaban a menor BMD.

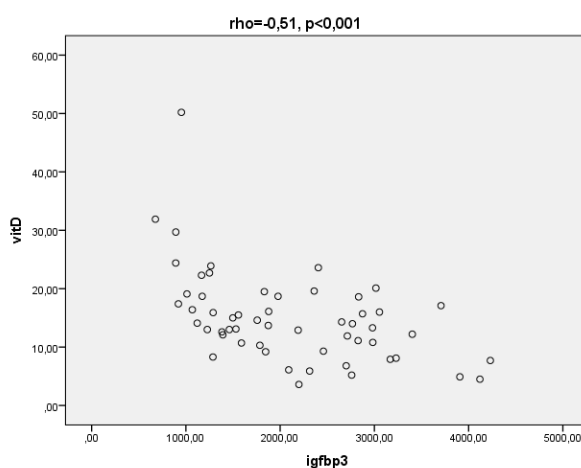
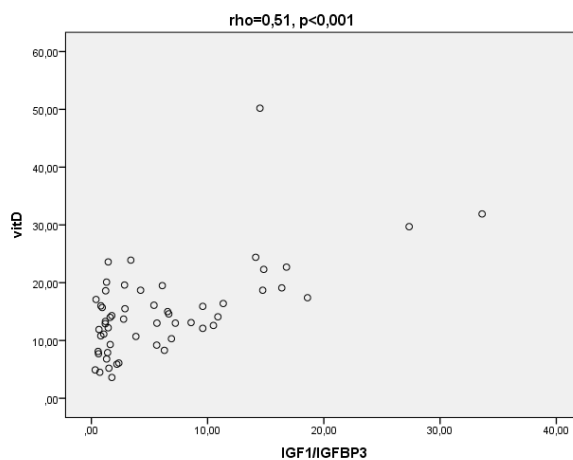


Por otra parte, no se observó relación entre la presencia de osteoporosis a cualquier nivel y los niveles de IGFBP3, IGF-1.

f) PTH, vitamina D, IGF-1, IGFBP3, IGF-1/IGFBP3: relaciones entre ellas

- La vitamina D se relacionó de forma positiva con la IGF-1 ($\rho = 0.47$, $p < 0.001$); y el índice IGF-1/IGFBP3 ($\rho = 0.51$, $p < 0.001$) (es decir, con los marcadores de

formación ósea). En cambio guardó una relación inversa con la PTH ($\rho = -0.29$, $p = 0.002$), TNF- α ($\rho = -0.31$, $p = 0.002$) e IL-6 ($\rho = -0.2$, $p = 0.047$), es decir con marcadores de la destrucción ósea.

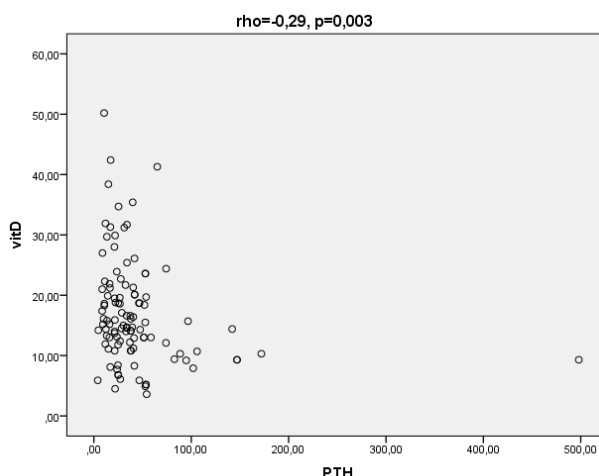


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

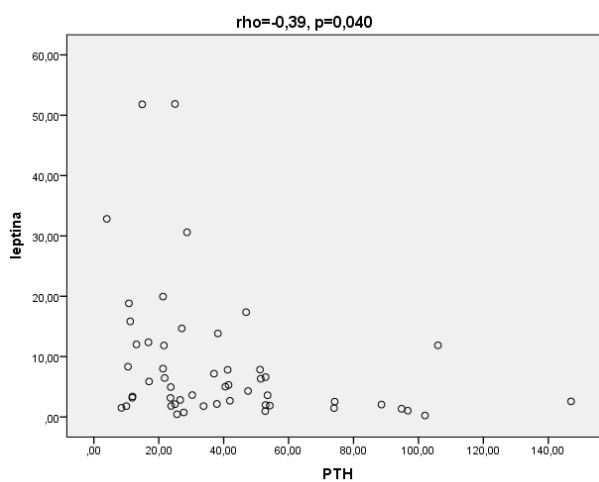
Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



a) PTH, vitamina D, IGF-1, IGFBP3, IGF-1/IGFBP3 y adipocinas

La PTH guarda relación inversa con la leptina ($\rho = -0,39, p = 0,04$), encontrándose una relación similar cuando corregimos la leptina por la masa grasa ($\rho = -0,38, p = 0,012$) y la leptina guarda relación inversa con IGF1 ($\rho = -0,25, p = 0,048$). Esta relación desaparece al corregir la leptina por la masa grasa.

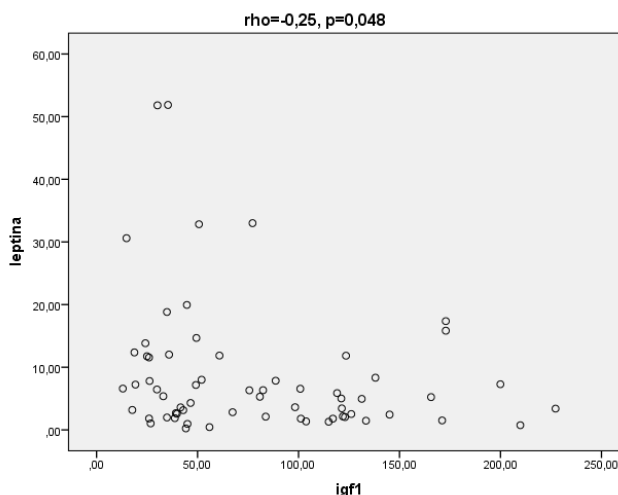


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

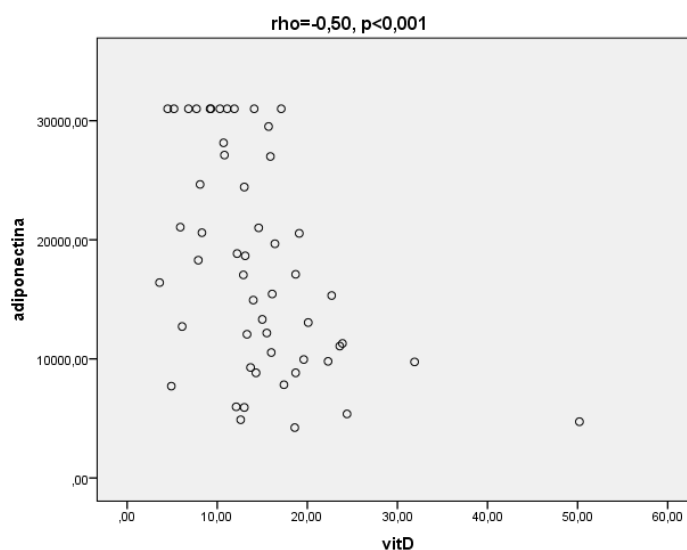
Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



La adiponectina guarda una relación inversa con la vitamina D ($\rho = -0,50$, $p < 0,01$), con IGF-1 ($\rho = -0,31$, $p = 0,012$), inversa con el índice IGF1/IGFBP3 ($\rho = -0,34$, $p = 0,006$) y directa con IGFBP3 ($\rho = 0,37$, $p = 0,003$).

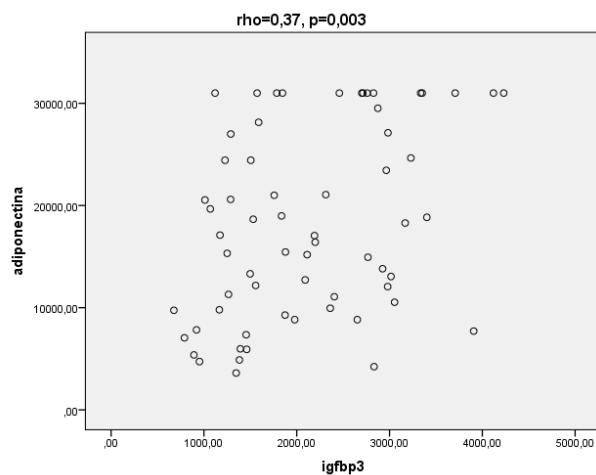
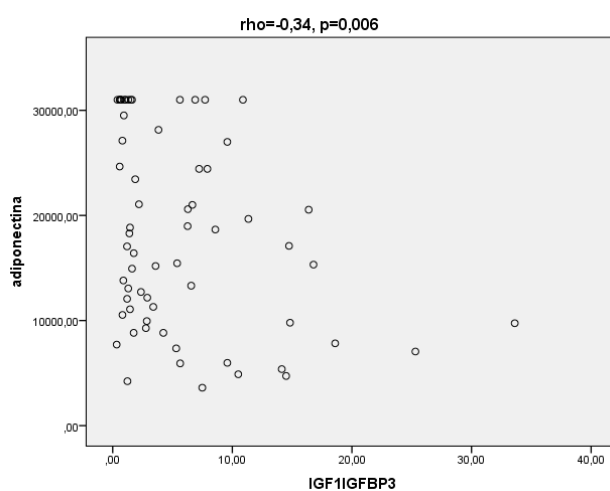
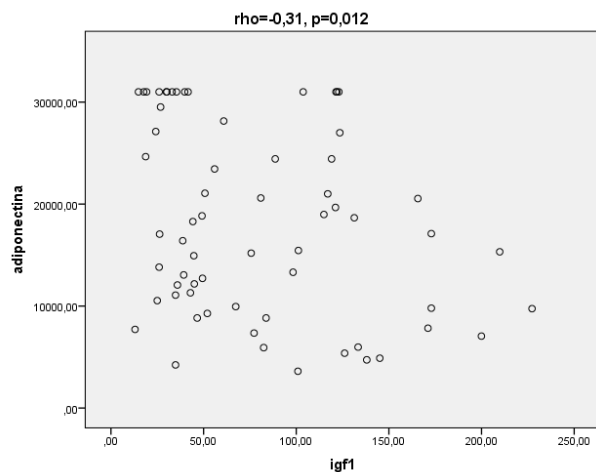


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39



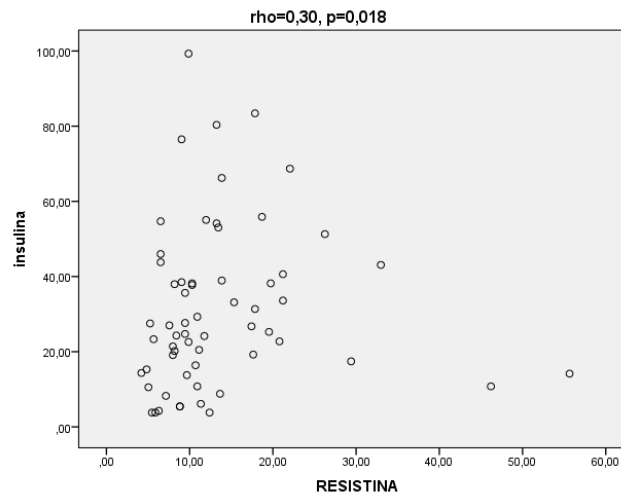
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- La resistina guarda una relación directa con insulina ($\rho = 0,30$, $p = 0,018$).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

DISCUSIÓN

Nuestra casuística estaba compuesta por pacientes intensamente bebedores con consumos medios cercanos a los 200 gr de alcohol durante más de 20 años. Aunque procedimos a recoger todos los pacientes de forma correlativa, el escaso número de mujeres y las marcadas diferencias en composición corporal entre sexos nos indujo a quitar éstas (sólo 6 casos) y analizar únicamente pacientes de sexo masculino. Además, diversos autores, al estudiar el comportamiento de las adipocinas, han encontrado que éste difiere notablemente entre hombres y mujeres. Así por ejemplo, Gómez et al., en un estudio en el año 2004, encuentra que en varones con valores de vitamina D en el rango de la normalidad existía una correlación significativa entre IGF-1 y 25OH vitamina D, y en mujeres, una correlación negativa entre vitamina D y grasa, concluyendo que los niveles de vitamina D dependen de las concentraciones de IGF-1 en el varón, mientras que dependen más de la masa grasa en la mujer. También se demuestra que sexo masculino y femenino responden de manera diferente a la administración de alcohol en modelos experimentales, especialmente en lo que a la distribución de la grasa se refiere (Crowell KT, et al., 2016) y en la severidad de manifestaciones orgánicas como la hepatopatía. Al parecer influyen en estas diferencias el distinto efecto que tiene el alcohol sobre la producción de citocinas proinflamatorias por parte del tejido adiposo en el sexo femenino, lo que se traduce en una mayor severidad de la hepatopatía. Esto se ha demostrado a nivel experimental (Fullham y Mandrekar, 2016), sustentando de esta manera las clásicas observaciones clínicas en las que a igualdad de consumo de alcohol la severidad de la hepatopatía era mucho mayor en mujeres que en hombres (Gao y Bataller, 2011; Louvet y Mathurin, 2015). Todas estas observaciones y las marcadas diferencias en composición corporal entre sexos nos indujeron a analizar únicamente a individuos varones.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- **PREVALENCIA DE OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS**

Encontramos, que había diferencias significativas en la masa ósea entre pacientes y controles, aunque éstas diferencias sólo se manifestaban de forma clara al comparar los tres grupos (cirróticos, no cirróticos y controles). No obstante, ninguno de nuestros controles presentaba osteoporosis a nivel de la columna, frente a un 11% de pacientes y solamente uno de los controles presentaba osteoporosis a nivel de cuello femoral, frente a 17.8% de alcohólicos.

Osteopenia u osteoporosis, definidas a partir del t-score según los criterios clásicos (Sosa Henríquez y Gómez de Tejada, 2006) la encontramos, en cualquiera de los niveles estudiados, en un 45% de los controles frente al 59.3% de los pacientes. Aunque estas diferencias no eran estadísticamente significativas, sí que apoyan la existencia de una menor masa ósea en el grupo de alcohólicos. Hay que tener presente que la edad media de ambos grupos era similar, incluso ligeramente superior en los controles sometidos a estudio densitométrico y que esta edad media era de 58 años, con un rango intercuartílico entre 51 y 65 años. En cualquier caso, la prevalencia de osteoporosis en este colectivo de alcohólicos, aún dentro del rango referido en la literatura, es relativamente baja al compararla con estudios previos de nuestro grupo y con algunos otros realizados en otros centros. En una reciente revisión se encuentra que la prevalencia de osteoporosis en pacientes con hepatopatía alcohólica oscila entre el 5-40% (López-Larramona et al., 2013), variando la prevalencia según la severidad de la hepatopatía de los pacientes incluidos. Un BMD anormal se describe hasta en aproximadamente un 50% de los pacientes. Así George et al. (2009), en una serie de 72 pacientes con hepatopatía vírica o alcohólica (51% en alcohólicos) encuentran un BMD anómalo (definido por Z-score < -2) en un 56.7% de los alcohólicos; Wibaux et al. (2011) encuentran en una serie de 99 cirróticos, 75.7% de etiología alcohólica, una prevalencia de osteopenia del 35% y de osteoporosis del 38%; Choudhary et al., (2011) en 115 pacientes (58.2% alcohólicos), encuentran un BMD bajo en un 97% de cirróticos, osteopenia en un 55.2% y osteoporosis en un 41.7%. En una serie más amplia (486 pacientes, 59% de ellos alcohólicos), Alcalde-Vargas et al. (2012) encuentran osteopenia en 40% de pacientes y osteoporosis en 23% de los mismos. Malik et al. (2009) en un estudio austriaco incluyendo a 57 alcohólicos encuentran que sólo un 24.3% de los

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

varones y un 5% de las mujeres tienen un BMD anormal. En un estudio previo en 2011, encontramos que la prevalencia de osteoporosis era relativamente baja (13.4% en columna lumbar y 8.9% en cuello femoral) en una serie de 124 alcohólicos, 52 de ellos cirróticos. No obstante, la osteopenia estaba presente en un 100% de pacientes (González-Reimers et al., 2011). En otro estudio de 77 pacientes alcohólicos un 11.7 % tenía osteoporosis (Alvisa-Negrín et al., 2009). La presencia de cirrosis alcohólica se asociaba a una elevada proporción de fracturas múltiples (González-Reimers et al., 2011). Finalmente, en un estudio previo en 52 cirróticos estudiados en la década de los 80, encontramos que 41 tenían criterios de Osteoporosis en la biopsia ósea (Jorge-Hernández et al., 1988).

En el presente estudio, hemos analizado si las alteraciones óseas guardaban relación o no con el consumo de alcohol. Esta pregunta se basa en que diversos estudios experimentales han demostrado un efecto directo del alcohol sobre el osteoblasto (bloqueando su función de síntesis ósea; Turner, 2000) mientras que los resultados referentes a la destrucción del hueso son variables, como señalamos en la introducción (Diamond et al., 1989). En el presente estudio hemos encontrado una tendencia aunque no significativa a que los indicadores de síntesis ósea estén más descendidos en pacientes con osteoporosis y una tendencia menos acusada a que estén aumentados los niveles de PTH. Los niveles de telopéptido estaban significativamente más elevados en pacientes que en controles sugiriendo que en este colectivo había un incremento de la resorción ósea. Pero a la hora de comparar los pacientes con osteoporosis/osteopenia o sin ella no encontramos relación significativa. También los pacientes cirróticos, mostraron una ligera tendencia a tener niveles más elevados de telopéptido que los no cirróticos. Estas relaciones relativamente pobres contrastan, sin embargo, con las alteraciones marcadas que observamos en algunas adipocinas y sobre todo en citocinas proinflamatorias como TNF-alfa e IL-6, como comentaremos más adelante. Pese a las débiles relaciones mencionadas, que sugieren sobre todo una defectuosa síntesis ósea, nuestros resultados concuerdan con los referidos por otros autores. Así por ejemplo, Santori et al. (2008) encuentran descenso de la vitamina D y osteocalcina, pero ninguna diferencia en la PTH, niveles de fosfatasa alcalina osteoespecífica, telopéptido, ni tampoco IGF-1. Laitinen et al. (1990) no encuentran diferencia del BMD entre

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

alcohólicos y controles, ni tampoco en los niveles de PTH. Los alcohólicos sí presentaban un descenso significativo de vitamina D comparando con los controles, como en nuestro estudio. En cambio, en un trabajo preliminar de nuestro grupo (Santolaria et al., 2000), la vitamina D, IGF1 y osteocalcina estaban disminuidas, pero también la PTH. En otro estudio en cambio (García-Vadecabras et al., 2006) la PTH no mostraba diferencias entre pacientes y controles, mientras que la vitamina D y la IGF1 estaban disminuidas. Diamond et al. (1989) encuentran que la osteocalcina está disminuida en bebedores activos, aumentando con la abstinencia. Crilly et al. (1988) encuentran que los bebedores excesivos presentan niveles elevados de hidroxiprolina en orina (es decir, mayor destrucción ósea), pero niveles normales de PTH, tanto en alcohólicos activos como en abstinentes en el momento del estudio. En un trabajo en el que se evalúa la densidad mineral ósea en pacientes con pancreatitis crónica o idiopática (Prabhakaran et al., 2014), estos pacientes muestran niveles bajos de vitamina D en comparación con los controles. Monegal et al. (1997) encuentran en 58 cirróticos, 14 de los cuales eran alcohólicos, descenso de la masa ósea (especialmente en los alcohólicos), con niveles más bajos de osteocalcina y vitamina D, incremento de la excreción de hidroxiprolina urinaria, pero descenso de los niveles de PTH. En general como comentamos hay unanimidad en encontrar niveles descendidos de marcadores de osteosíntesis, pero hay discordancia en lo que respecta a los marcadores de destrucción ósea. También como hemos visto hay autores que encuentran escasas variaciones no significativas entre osteoporóticos y no osteoporóticos como nosotros.

En el paciente alcohólico influyen otros factores que pueden afectar al hueso, siendo de especial importancia la malnutrición calórico-proteica. Esta malnutrición ha sido estudiada por diferentes autores destacando en este sentido los resultados de Mendenhall et al. (1984), quienes encuentran algún signo de malnutrición en la totalidad de los alcohólicos de su serie. Más tarde Addolorato et al., en el año 1999, encuentran descenso del IMC, fundamentalmente a expensas de la masa grasa. Santolaria et al. (2000 a), encuentran descenso de la masa magra y masa grasa en estos pacientes y además refiere que ambas guardan relación con el presencia de osteopenia (Santolaria et al., 2000b). La malnutrición calórico-proteica se agrava con la persistencia del hábito etílico, mejorando con la abstinencia. En un sentido similar, la pérdida de

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

masa magra mediada por el alcohol tiene valor pronóstico (Martín-González et al., 2011).

La defectuosa función hepática, fundamentalmente asociada a la defectuosa síntesis de proteínas y de vitamina D (Miroliaee et al., 2010; Fisher y Fisher, 2007), pero también a la malabsorción de nutrientes y oligoelementos como el zinc (Yamaguchi 2010) o el magnesio (De Marchi et al., 1993) junto con posiblemente el exceso de citocinas proinflamatorias relacionadas con la endotoxemia (Fukui 2005; Nakatani et al., 2002), juegan un papel en la génesis de la osteopatía de estos pacientes. A ello hay que añadir las alteraciones del metabolismo de las hormonas sexuales (Bannister y Losowsky, 1987).

Por lo tanto y como indicamos en la introducción, la osteopatía del paciente alcohólico es multifactorial. Tal vez este argumento permita explicar la ausencia de relación que hemos encontrado entre cuantía de ingesta etílica y alteraciones óseas en nuestros pacientes. De hecho, suele existir una asociación entre intensidad del alcoholismo, intensidad de la malnutrición y severidad de la hepatopatía en el paciente alcohólico y todos estos factores a su vez se relacionan con la alteración ósea. Como señalamos en estudios poblacionales la relación del consumo de alcohol con las alteraciones óseas se adapta a una configuración en J, de tal manera que dosis bajas o moderadas de alcohol se asocian a un incremento del BMD. No obstante, en nuestra serie no existían bebedores leves o moderados, ya que como antes mencionamos la mediana del consumo de alcohol se aproximaba a los 200 gr de alcohol diarios, y el consumo además era prolongado (superior a 20 años en la mayor parte de los casos). Tal vez la severidad del alcoholismo pueda explicar la ausencia de relación con la osteopatía, ya que todos los pacientes eran bebedores muy importantes.

- **ESTADO NUTRICIONAL Y OSTEOPENIA**

Una observación previa de nuestro grupo demostró que para un IMC similar, el descenso de masa ósea fue más pronunciado en alcohólicos que en controles, especialmente en aquellos con hábitos alimenticios irregulares (Santolaria et al., 2000). Aunque, como sugiere ese trabajo, sin duda el alcohol debe ejercer un efecto directo sobre la

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

osteopenia en nuestra serie, como hemos visto hasta ahora, la osteopatía no guarda relación con la cantidad de alcohol consumida, ni con la función hepática. Por lo tanto, nos planteamos la posibilidad de que la osteoporosis encontrada pudiera relacionarse con el estado nutricional. No es sencillo evaluar de forma precisa el estado nutricional del alcohólico, especialmente del cirrótico, ya que el IMC puede verse artefactado por la retención hidrosalina (Morgan et al, 2006). La valoración nutricional subjetiva (Suárez-Santamaría et al., 2010) puede valorar mejor la malnutrición de tipo marasmático, ya que la observación directa permite la detección de edemas o ascitis, y diferenciar adecuadamente la existencia estas dos complicaciones de una masa magra aparentemente normal, pero en el presente estudio dicho método no guardó relación con la masa ósea.

- **MASA MAGRA**

Tanto masa magra como masa grasa pueden influir de manera directa en la masa ósea. De hecho, el índice de masa corporal (IMC) elevado se ha asociado a una mayor masa ósea. Además de la retención hidrosalina, son dos los componentes principales que puede contribuyen a un valor dado de IMC. Uno es la masa magra en la que se incluye el músculo y otro la masa grasa.

Como se mencionó previamente, la actividad muscular ejerce un efecto directo sobre la síntesis ósea a través del sistema canónico de la WNT- β -catenina. Uno de los principales estímulos para el modelado óseo y/o para el desarrollo de una entesis ósea es precisamente la tracción que sobre el hueso ejerce la actividad muscular; otro estímulo importante es la fuerza de gravedad, ya que un 30% de nuestra actividad muscular se emplea en combatir la atracción gravitatoria, fenómeno que se pone dramáticamente de manifiesto en astronautas (Sakuma et al., 2012; Sibonga et al., 2015). En el estudio de Chen X. et al. (2017) se demostró en un modelo óseo tridimensional que las compresiones cíclicas sobre el hueso estimulan la diferenciación osteoblástica mediante la activación del sistema Wnt/ β -catenina. En el alcohólico crónico es muy frecuente la atrofia muscular descrita en - como mínimo - la mitad de los pacientes (Preedy et al., 2001). Esta atrofia afecta fundamentalmente a las fibras tipo II (Fernández-Sola et al.,

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

2003) y se debe sobre todo a un efecto directo del alcohol sobre la síntesis proteica muscular (Lang et al., 2002) asociado al efecto deletéreo que el etanol ejerce sobre factores de crecimiento como el IGF-1. El estrés oxidativo (Nguyen et al., 2012) y un catabolismo incrementado, secundario al exceso de TNF- α , contribuyen a una destrucción muscular acelerada. Hay que mencionar también que el alcohol puede interferir de forma directa con la señalización a nivel del sistema WNT- β -catenina y modificar la diferenciación de las células de la médula ósea desde precursores de osteoblastos hacia adipocitos (Chen et al., 2013). Por lo tanto, el sistema WNT- β -catenina puede jugar un papel importante sobre el mantenimiento de la masa ósea, ya sea por efecto directo del alcohol o de la actividad muscular. Es útil, por eso, determinar la masa magra mediante densitometría, especialmente en brazos, donde no hay interferencia por la presencia de edemas. Como expresión de la fuerza muscular, que se relaciona con el pronóstico (Martín-Ponce et al., 2014), la determinación de la masa magra puede relacionarse con la reserva proteica y la intensidad del efecto del músculo sobre la masa ósea. Un estudio preliminar de nuestro grupo encontró que la masa magra (reducida) en brazo izquierdo guardaba relación con la mortalidad en un análisis de regresión de Cox, hallazgo que refuerza la utilidad clínica de esta variable (González-Reimers et al., 2008), en concordancia con otros resultados en los que se demuestra el valor pronóstico de la fuerza de prensión manual (Martín-Ponce et al., 2014). En el presente trabajo las relaciones de la masa ósea con la masa magra son más bien pobres, ya que aunque menores niveles de masa magra tienden a asociarse con mayor osteoporosis, la relación sólo roza el nivel de significación estadística en la pierna izquierda.

- **MASA GRASA**

El otro componente de IMC es la masa grasa. El efecto de la obesidad sobre la masa ósea ha sido objeto de debate. No todos los estudios encuentran que un incremento de la masa grasa, se asocie a mayor masa ósea. Si bien por una parte el incremento de peso y, por lo tanto, el incremento de tensión antigravitatoria sobre el hueso obviamente se incrementa a mayor masa grasa, también es cierto que el tejido graso es fuente de producción de una serie de citocinas que pueden tener efecto diverso sobre el

Identificador del documento: 917557		Código de verificación: F4kl5eYe
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		05/06/2017 14:21:39

metabolismo óseo. Por otra parte el tejido graso es el lugar donde andrógenos débiles se transforman en estrógenos, por lo que los incrementos de esta hormona pueden jugar también un papel sobre la masa ósea. Por lo tanto, hay factores a favor de que el incremento de tejido graso favorezca el aumento de masa ósea (incremento de peso, aumento de estrógenos) y también hay factores que apoyan lo contrario (incremento de citocinas proinflamatorias).

Influyen también los trastornos de la vitamina D observados en el paciente obeso. Se ha descrito descenso de la vitamina D en estos pacientes, en relación con las características liposolubles de la vitamina D, lo que le condiciona ser “secuestrada” en el tejido adiposo. Tal vez también el estilo de vida más sedentario del paciente obeso, con menor actividad física y menor exposición al sol y por lo tanto menor síntesis cutánea de vitamina D pueda contribuir (Savastano et al., 2017). Pese a estos presupuestos en nuestro estudio las relaciones del BMD con la masa grasa son claramente positivas y se observan en prácticamente todos los compartimentos. Son especialmente marcadas las relaciones con la grasa androide y grasa troncular. Al realizar una análisis de regresión logística buscando qué factores influyen en la presencia de osteoporosis u osteopenia a cualquier nivel encontramos que únicamente la masa grasa en tronco, seguido de la masa grasa total guardan la relación independiente con la misma, desplazando en este sentido al IMC y a cualquier parámetro relacionado con el tejido magro, a la función hepática valorada de forma global con la escala de ChildPugh, y a la cuantía de ingesta etílica.

Los estudios clínicos encaminados a analizar la relación entre obesidad y masa ósea han proporcionado resultados diferentes y a veces contradictorios. Desde un punto de vista teórico, cualquier incremento del IMC va a aumentar la carga sobre el hueso, y, través del sistema canónico Wnt/B catenina, este aumento de carga sobre el hueso se va a reflejar en un aumento de la masa ósea. Indudablemente la masa grasa total es un importante componente del IMC, por lo que es esperable encontrar una relación directa entre este parámetro y la masa ósea. Y esto ha sido lo que han hallado numerosos autores (Reid et al., 1992; Douchi et al., 2000; Reid et al., 2002). En este sentido, por lo tanto, nuestros resultados son equiparables a los referidos, ya que tanto IMC como cantidad total de grasa se relacionaban estrechamente con la densidad mineral ósea.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Es un hecho destacable que si se incluye la variable peso corporal y se realiza un análisis multivariante, el único parámetro que se relaciona de manera independiente con la densidad mineral ósea total es el peso, no la masa grasa ni la masa magra, ni el IMC. Por otro lado, los pacientes osteoporóticos son aquéllos en los que la cuantía de grasa en relación al peso total es menor. Es decir, parece que, de forma independiente, el peso (éste en relación con la BMD total) y la grasa (menor en osteoporóticos) juegan un papel relevante en la masa ósea.

No obstante, hay algunos hechos sorprendentes en nuestro estudio. El tejido magro parece no jugar ningún papel sobre la masa ósea; de hecho, ni hubo diferencias con la presencia o no de osteoporosis, ni tampoco guardó relación con BMD a ningún nivel. En el análisis multivariante, únicamente la grasa total y/o la grasa de tronco jugaron un papel protector de la masa ósea. Es sorprendente también que a mayor proporción de grasa en piernas en relación con la grasa troncular la masa ósea sea menor; es decir, que parece que es la grasa del tronco la que contribuye a mantener la masa ósea. En efecto, al realizar una análisis de regresión logística buscando qué factores influyen en la presencia de osteoporosis/osteopenia a cualquier nivel encontramos que únicamente la masa grasa en tronco, seguido de la masa grasa total guardan relación independiente con la presencia de osteoporosis, desplazando al IMC y a cualquier parámetro relacionado con el tejido magro, a la función hepática valorada de forma global con la escala de ChildPugh y a la cuantía de ingesta etílica.

Un resultado concordante con lo que acabamos de comentar es el referido por Kaya et al. (2013). Estos autores encuentran que la esteatohepatitis no alcohólica –que suele ser la manifestación hepática del síndrome metabólico, usualmente asociado a obesidad troncular- se asocia a un incremento del BMD, resultado que inmediatamente sugiere una relación entre un BMD excesivo con un incremento del riesgo vascular. Es interesante resaltar también que, en alcohólicos, el sobrepeso ha sido considerado un factor de riesgo para desarrollar cirrosis (Naveau et al., 1997).

La interpretación de estos resultados es compleja pero hemos de señalar aquí que de ninguna forma se trata de un hecho aislado en la investigación de este aspecto. Existen

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

resultados concordantes con los nuestros, también discordantes y otros en los que las relaciones varían según grupos de edad, sexo, etc. (nos referimos a estudios realizados en no alcohólicos, ya que como hemos comentado no existen estudios en alcohólicos). De forma sucinta comentamos a continuación algunos de los resultados derivados de la búsqueda que hemos realizado en la literatura médica, acerca de la relación entre masa grasa y masa ósea.

- **RELACIÓN DIRECTA MASA GRASA MASA ÓSEA:**

Hsu et al. (2006) encuentran una asociación entre los cuartiles más bajos de grasa y un mayor riesgo de osteoporosis. En concordancia con estos autores y con nuestros resultados, Tarquini et al. (1997) refieren una relación directa entre masa grasa visceral y masa ósea en mujeres obesas postmenopáusicas; Heiss et al. (1995) encuentran también una relación directa entre grasa abdominal e índice cintura cadera con BMD a cualquier nivel. Tanto Heiss como Tarquini concluyen que la obesidad androide protege de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. En mujeres de edad avanzada, Stewart et al. (2002) confirman estos resultados observando que el BMD se asociaba a grasa abdominal y fuerza muscular.

También en mujeres postmenopáusicas el BMD de columna (L2L4) se relaciona con la grasa total (Douchi et al., 2000), al revés que en las premenopáusicas, en las que la variable que se relaciona es la masa magra. En mujeres premenopáusicas es la relación grasa en tronco/grasa en piernas la que se relaciona con el BMD (Douchi et al., 2000), un resultado muy parecido al que hemos encontrado en este estudio. En otro trabajo, también en mujeres premenopáusicas, es la masa magra total el principal determinante directo del BMD a nivel lumbar, mientras que en las postmenopáusicas fue la grasa total la que se relacionó directamente con BMD a nivel lumbar (Douchi et al., 1997). La grasa total fue el principal determinante de BMD, sobre todo en postmenopáusicas (Khosla et al., 1996). Reid et al. (1992) encuentran que la masa grasa se relaciona con BMD a cualquier nivel (no en cambio masa magra). Tarquini et al. (1997) también encuentra relación entre BMD en radio proximal y distal e índice cintura cadera.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Es decir, en todos estos trabajos se han encontrado relaciones concordantes con las encontradas por nosotros.

- **RELACIÓN INVERSA MASA GRASA MASA ÓSEA.**

Por el contrario Afghani y Goran (2006) encuentran que a mayor cantidad de grasa abdominal subcutánea en niños sanos éstos presentan menor masa ósea. Huang et al. (2001) refieren en pacientes HIV que a mayor grasa visceral, menor BMD lumbar, y Jankowska et al. (2001) encuentran que a mayor índice cintura/cadera menor BMD. Otros estudios han encontrado una relación inversa entre grasa corporal y masa ósea, y mayor cantidad de grasa en individuos con osteoporosis que en los normales (Hsu et al., 2006; Blum et al., 2003; Zhao et al., 2007). En el estudio de Zhao el efecto negativo de la grasa persistía después de corregir por IMC.

- **RELACIONES DISPARES**

En relación con la edad, en niños la obesidad favorece la fractura de antebrazo, pero en adultos protege de la fractura de cadera y de muñeca (Wearing et al., 2006). Un incremento de la masa grasa se asoció a un aumento de la masa ósea en mujeres jóvenes sólo más allá del cuarto año post menarquia (Young et al., 2001).

2. En relación con el estilo de vida: en mujeres sedentarias hubo una relación directa masa grasa-masa ósea (Reid et al., 1995), que no se observó en aquellas que practicaban ejercicio.

3. En relación con la raza: Afghani y Goran (2006) encuentran que en blancos existe una relación inversa entre grasa subcutánea abdominal y contenido mineral óseo pero no en negros. En éstos lo que existía era una relación inversa entre grasa visceral abdominal y contenido mineral óseo, hecho que no se observaba en blancos.

4. En relación con el sexo: el BMD y masa grasa se relacionan de forma positiva en mujeres, pero no en hombres (Pluijm et al., 2001), resultado similar al referido por Reid et al., (1992).

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- **TEJIDO GRASO Y ADIPOCINAS.**

Estos resultados divergentes han promovido que en los últimos años se haya intensificado la investigación acerca de la relación grasa-hueso, especialmente al haberse descubierto relaciones importantes entre hormonas secretadas por el osteoblasto y hormonas secretadas por el adipocito. Como revisamos en la introducción muchas de estas hormonas tienen efectos multisistémicos fundamentalmente sobre el metabolismo intermediario, por lo que necesariamente modulan los depósitos de grasa y teóricamente deben explicar, al menos en parte las eventuales relaciones entre masa grasa y masa ósea.

Una complejidad añadida al estudiar la secreción de adipocinas por el tejido graso es que éste no es uniforme en su función. Así, la grasa visceral produce mayor cantidad de citocinas proinflamatorias como Il-6 y TNF- α y menor cantidad de adiponectina, en teoría una citocina que disminuye la resistencia insulínica y el riesgo vascular.

- **LEPTINA**

La leptina es una hormona derivada del adipocito que inhibe el apetito y aumenta el gasto energético. El efecto del alcoholismo sobre la misma es objeto de controversia. Así, Kasztelan-Szczerbinska et al. (2013) encuentran niveles descendidos de leptina en mujeres con hepatopatía etílica, pero ausencia de diferencias significativas en hombres. Un resultado parecido lo obtuvimos hace unos 15 años (Santolaria et al., 2003), pero Kiefer et al. (2002) encuentran niveles elevados de leptina, que además guardan relación con el TNF- α . Otros estudios no encuentran que el consumo de alcohol (por voluntarios sanos) altere la leptina (Damman et al., 2005). Esto concuerda con nuestros resultados globales, que demuestran que en nuestra serie no hubo diferencias en los niveles de leptina entre pacientes y controles.

La relación de la leptina con la masa ósea en alcohólicos no ha sido estudiada. En otras entidades, como comentaremos, hay disparidad de resultados, ya que sus efectos sobre el metabolismo óseo son en cierta manera contradictorios: si bien es capaz de estimular al osteoblasto por vía simpática, también incrementa la actividad osteoclástica vía CART.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Tal vez eso explique la discrepancia observada entre distintos estudios en humanos: así, Blum et al. (2003) demuestra que para igualdad de peso corporal, la leptina elevada y una mayor proporción de grasa guardan relación inversa con la masa ósea en mujeres premenopáusicas, aun cuando la relación global entre leptina, grasa y BMD en columna, cadera o total fue positiva. Por el contrario, Kontogianni et al. (2004), en mujeres perimenopáusicas, encuentran una asociación inversa entre el BMD total, el BMD en columna y la leptina, como en nuestro estudio (pero no con la adiponectina como nosotros). Pasco et al. (2001), en 214 mujeres australianas no obesas encuentran una débil asociación positiva con BMD femoral. Yamauchi et al. (2001), en 139 pacientes, encuentran una relación directa estadísticamente significativa entre leptina y masa grasa, ($r = 0.563$, $P < 0.001$), y entre leptina y BMD, incluso corrigiendo por edad y masa grasa. En 54 mujeres postmenopáusicas, Goulding et al. (1998) observan una relación fuertemente significativa entre leptina y grasa a distintos niveles, y entre leptina y BMD, después de ajustar por edad, sin que se pudiera demostrar relación con el telopéptido o la osteocalcina, es decir, sin demostrarse una relación directa ni con osteosíntesis ni con reabsorción ósea. Otros autores encuentran una relación directa entre leptina y telopéptido (Dimitri et al., 2011). Mientras que por el contrario Markula-Patjas et al. (2014) encuentran una relación inversa entre leptina y telopéptido, es decir, superponibles a los de nuestro estudio. Nuestros resultados concuerdan por lo tanto con los de Kontogenni y Blum, pero difieren de los referidos por los otros tres autores citados (Pasco, Yamauchi y Goulding) y con los de un metanálisis realizado por Biver en 2011.

- ADIPONECTINA

Recordemos que esta adipocina tiene un efecto opuesto a la resistencia insulínica y se ha asociado clásicamente con menor riesgo vascular. Aunque es una adipocina, al parecer la secreción por parte de la grasa visceral es escasa y en cambio, mayor en la distribución ginecoide de la grasa (Manolopoulos et al., 2010). En nuestra serie encontramos que los niveles de adiponectina estaban más elevados en pacientes que en controles y guardaban relación con la función hepática, resultado similar al de

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Kasztelan-Szczerbinska et al., (2013) quienes encuentran niveles más elevados de adiponectina en 147 pacientes frente a controles, y además, en relación con el deterioro de la función hepática. Otros autores como Hillemacher et al. (2009) encuentran niveles descendidos de adiponectina en pacientes abstinentes, mientras que los niveles aumentados estaban presentes en alcohólicos activos y se relacionaban con el deseo de consumir (craving). Resultados parecidos los encontraron Büchler et al. en 2009.

La adiponectina aumenta la masa ósea porque suprime la osteoclastogénesis pero activa la osteoblastogénesis. Sin embargo hay estudios que encuentran una relación inversa con la masa ósea, como nosotros y otros, al revés. Lenchik et al. (2003) encuentra una relación inversa, después de ajustar por edad, sexo, raza, tabaquismo y diabetes, entre adiponectina y BMD (r oscilante entre -0.20 y -0.3 , $p < 0.01$ en todos los casos), y entre adiponectina y grasa visceral ($\rho = -0.30$, $p < 0.01$). Es llamativo que en nuestro estudio se haya observado también una tendencia a relacionarse inversamente la adiponectina con la masa grasa, pese a que se trata de una sustancia secretada por el tejido graso. También es cierto que la relación inversa más acusada se observa en relación con la grasa troncular, que es precisamente la que menos adiponectina secreta. Jurimäe et al. (2005) también encuentran una relación inversa entre adiponectina y BMD total y en columna lumbar ($r > -0.36$; $p < 0.05$), y con el índice cintura-cadera ($\beta = -2.300$; $p = 0.002$), reflejando de nuevo la relación inversa con la grasa “androide” a la que antes nos referíamos. En el mismo estudio vieron que la leptina se relacionaba de forma significativa con el BMI ($\beta = 0.018$; $p = 0.034$), la masa magra ($\beta = 0.025$; $p = 0.024$) y la masa grasa ($\beta = 0.019$; $p = 0.001$). Biver et al en 2011, en un metanálisis encontraron que la adiponectina guarda relación *inversa* con la BMD, mientras que la leptina lo hace de forma directa y además se asocia a menor riesgo de fracturas (Biver et al., 2011). Estas relaciones fueron independientes del sexo y la edad, pero en ese metanálisis se observa disparidad de resultados, en las publicaciones analizadas probablemente en relación con variaciones de la masa grasa. La relación inversa señalada por Biver entre adiponectina y BMD se observa en nuestro estudio, tanto utilizando el valor absoluto de la adiponectina como corregido por la cantidad por grasa. En concordancia, con lo mencionado, el índice adiponectina/grasa total guarda una relación inversa estrecha con vitamina D ($\rho = -0,47$, $p = 0,005$), aunque no con osteocalcina, IGF-1 ni con PTH.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- RESISTINA

Oh et al (2005) describieron también una relación inversa entre BMD en columna lumbar y resistina, así como con leptina. También, en ese estudio, encontraron una relación inversa entre BMD del cuello femoral y adiponectina. La resistina incrementa la actividad del osteoblasto, la secreción de citoquinas y la diferenciación del osteoclasto. Por otra parte, la resistina se asocia a obesidad. En un estudio polaco no hubo relación entre resistina y masa ósea en mujeres con alto o bajo BMD (Puluskiwieckcz et al., 2012), ni tampoco en un estudio chino realizado en mujeres postmenopáusicas (Zhang et al., 2010) ni en varones (Peng et al., 2008), en los que tampoco se encontró relación con la masa grasa. Cuando corregimos resistina por grasa se observan relaciones inversas con el BMD, aunque en menos áreas corporales que las encontradas con el resto de adipocinas. La resistina corregida por la grasa se relaciona de forma inversa con una hormona relacionada con la síntesis, como es la vitamina D ($\rho = -0,36$; $p = 0,015$), un resultado concordante con el de otros autores (Stokic et al., 2015) en 50 pacientes obesos; Legai et al. (2013) en 355 individuos, pero opuesto al de Vaidya et al. Roth et al. (2011) no encuentran relación entre vitamina D y resistina. No hubo relación ni con PTH ni con osteocalcina.

• CITOCINAS

El tejido graso, en particular la grasa visceral, es fuente importante de citocinas proinflamatorias, especialmente el TNF-alfa, que contribuye a la resistencia insulínica asociada a la obesidad de tipo troncular. Por otro lado, una tercera parte de la IL-6 circulante deriva del tejido adiposo, citocina que aunque de acción dual, ejerce también una función proinflamatoria, y ha sido considerada por algunos como la principal citocina derivada del tejido graso. Lo cierto es que la IL-6 muestra una relación directa con la distribución de la grasa en distintos niveles, lo que refuerza la afirmación anterior. Relaciones parecidas, entre grasa e IL-6 y/o entre IL-6 y BMD han sido referidas por otros autores, siempre en colectivos diferentes. En pacientes obesos frágiles, Aguirre et al. no encontraron relación entre IL-6 y BMD, y asociación variable, según sexo, de

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

niveles de interleucina-6 y grasa (Aguirre et al., 2014). Lai et al. no encuentran relación entre IL-6 y masa ósea en pacientes con hepatitis C (Lai et al., 2015). Barbour et al. (2014) encuentran una relación entre IL-6 y fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas, pero sólo al comparar el primero con el cuarto cuartil (relación de riesgo en mujeres con IL-6 en el cuartil más alto comparado con el más bajo = 1.64 (IC 95%, 1.09-2.48, $p = 0.03$). Liang y Feng (2012), en pacientes con EPOC, encuentran que TNF- α e IL-6 eran predictores independientes de un BMD descendido, concluyendo que la situación proinflamatoria sistémica propia de la EPOC estable se asocia a un bajo BMD. En nuestro estudio los resultados son más complejos de interpretar. Encontramos niveles inferiores de IL-6 en pacientes con osteopenia/osteoporosis y una relación directa con el BMD a varios niveles. Esta relación es realmente debida al tejido graso: de hecho, al realizar un análisis de regresión logística entre osteoporosis a cualquier nivel introduciendo la variable grasa e IL-6, el único parámetro seleccionado en todos los casos es la grasa, desapareciendo cualquier relación significativa con la IL-6, como puede verse en las correspondientes tablas. Esto ocurre igualmente si hacemos análisis de regresión múltiple introduciendo la variable BMD como variable independiente. Por lo tanto es, de nuevo, la grasa, y no la IL-6 la que realmente se relaciona con el BMD; que el tejido graso es la fuente más importante de IL-6 queda avalado en nuestro estudio por la relación grasa IL-6. Si, profundizando en este aspecto, calculamos un índice IL-6/grasa total (es decir, corregimos los niveles de IL-6 según cuantía de tejido graso), vemos que, las relaciones con el BMD de este índice o son nulas o son negativas (aunque no significativas). En este sentido queremos resaltar también que este índice guarda relación inversa con los clásicos marcadores de síntesis ósea como IGF-1 ($\rho = -0,38$, $p = 0.008$) y osteocalcina ($\rho = -0.29$, $p = 0.14$) y con el malonildialdehído (MDA), lo que corrobora el estado proinflamatorio generado por la IL-6 secretada quien a su vez guarda estrecha relación con la cantidad de grasa.

Relaciones inversas entre IL6 y osteocalcina han sido señaladas por otros autores (Pernow et al., 2006; Ueland et al., 2001; Tanaka et al., 1996). Todos estos resultados apoyan el efecto negativo de la situación proinflamatoria sobre la síntesis ósea, fenómeno también observado en alcohólicos, como hemos señalado aquí.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

De forma parecida a como ocurría con la IL-6 las relaciones (inversas) del TNF con la masa ósea son mucho más marcadas si se corrige por la masa grasa. Son muchas las fuentes de TNF en el paciente alcohólico. La primera a considerar es la producción aumentada del mismo a nivel de la célula de Küpffer en respuesta al incremento de la endotoxemia generada por el consumo del alcohol (Rao et al., 2009). La presencia de cirrosis (Singal et al., 2014), al provocar una situación de shunt porto-cava, no hace sino agravar esta situación, ya que propicia la llegada de endotoxina a otras áreas del sistema inmune) y genera así mayor secreción de TNF (Kaphalia y Calhoun, 2013). Ciertamente, tejido adiposo y muscular también son fuente de TNF (Kern et al., 1995; Scheler et al., 2013). Uno de los principales efectos del TNF es inducir caquexia, ya que aumenta el catabolismo muscular y también induce lipólisis (Teitelbaum, 2007). Por eso no tiene nada de extraño que se relaciona de forme inversa, en nuestro estudio, con tejido magro y tejido grasa. Las concordancias en este sentido con lo referido en la literatura son muy abundantes (por ejemplo, Kern and Norton, 1988; Espat et al., 1994; Wang et al., 2017 entre otros muchos). El TNF activa al osteoclasto, por lo que la relación inversa con el BMD es obvia, y concuerda también con lo referido en la literatura (Liang y Feng, 2012). Como citocina proinflamatoria por excelencia los niveles de TNF guardan una relación inversa estrecha con el BMD en prácticamente todas las áreas del esqueleto. Esto ha sido referido también por la mayoría de autores que han analizado la relación hueso-citocina proinflamatorias (Paganelli et al., 2007; Ding et al., 2008), fundamentalmente por la capacidad de TNF de estimular la actividad osteoclástica, existiendo también estudios experimentales que apoyan dicha relación (Smith et al., 2006).

El descenso de la masa ósea, en general, obedece a in desequilibrio entre síntesis ósea y destrucción o reabsorción. Clásicamente la primera se estima mediante los niveles de osteocalcina, y la segunda mediante la determinación de los niveles de telopéptido N o C- terminal y eventualmente, de la excreción de piridinolina en orina. Ciertas hormonas como vitamina D e IGF- gobiernan sobre todo la actividad del osteoblasto, mientras que la PTH activa al osteoclasto. Por ello hemos procedido en el presente trabajo a analizar el comportamiento de estos factores, a fin de intentar dilucidar si existía algún tipo de relación con las adipocinas.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Como comentamos, la osteocalcina es una proteína secretada por el osteoblasto, vinculada a la formación ósea. Esta función depende en gran medida de la presencia de residuos gamma carboxiglutámico (GLA), que permiten su unión a la hidroxiapatita. La reabsorción ósea, por mor del medio ácido derivado de la actividad osteoclástica, libera osteocalcina de su unión a la hidroxiapatita e induce su decarboxilación (Ivaska et al., 2004); generándose así la osteocalcina decarboxilada o parcialmente carboxilada, que es metabólicamente activa ya que promueve la secreción insulínica por parte del páncreas y además incrementa la expresión de adiponectina. Su relación con la reabsorción ósea explica el por qué se halla elevada en mujeres mayores osteoporóticas, y que se asocie a un incremento del riesgo de fractura (Szulc et al., 1993). Aunque se trata de una hormona diferente, que incluye un kit específico, la osteocalcina total también se emplea en estudios enfocados a analizar los aspectos relacionados con el metabolismo intermediario, ya que incluye también la actividad de la osteocalcina decarboxilada.

Nuestros resultados son en cierto modo parecidos a los de Szulc et al. (1994): la osteocalcina estaba más elevada en pacientes, pero se relacionaba de forma inversa con el BMD. Este hallazgo sólo puede explicarse a la luz del nuevo conocimiento existente acerca de la relación de la osteocalcina con la actividad osteoclástica. Sin embargo, también la osteocalcina guarda una relación directa con otras moléculas promotoras de la síntesis ósea, como vitamina D o IGF-1, en relación probablemente con su papel de marcador de la actividad osteoblástica. Una relación directa semejante entre osteocalcina y vitamina D fue referido por Giudici et al. (2017), quienes en adolescentes, observan que la osteocalcina total y la vitamina D están más bajas en pacientes con sobrepeso. De Pergola et al. (2016) también encuentran una relación inversa entre osteocalcina total y BMI (y pliegue abdominal), hallazgos que se interpretaron como que la obesidad se relacionaba de forma inversa con la formación ósea, cosa que no se ve apoyada en nuestro estudio, ya que osteocalcina y vitamina D no guardan relación alguna con la grasa y/o el peso corporal.

Otros autores encuentran que la osteocalcina se relaciona de forma **inversa** con la grasa total y con la relación grasa androide/grasa ginecoide ($p < 0.01$, Raska et al., 2017); o por el contrario, de forma **directa** con la grasa en piernas y con la grasa total,

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

aunque más débilmente ($p < 0.05$ Levinger et al., 2017). El hallazgo de una relación inversa entre osteocalcina e IL-6, citocina proinflamatoria secretada sobre todo por el tejido graso visceral, puede ser congruente con los resultados mencionados.

Llama la atención la relación inversa, fuertemente significativa, de la adiponectina con vitamina D e IGF-1. La adiponectina tiene efectos sobre el metabolismo óseo que son aparentemente contradictorios (Berner et al., 2004). En ratas genéticamente manipuladas para no producir adiponectina la masa ósea trabecular está descendida y la grasa medular se incrementa; cuando estos animales son tratados con adiponectina se observa que se incrementa la masa ósea trabecular, disminuyen los osteoclastos, y se incrementa la transformación de células mesenquimales a osteoblastos, pero al mismo tiempo se activa el RANK-L, lo que teóricamente conduce a un incremento de la destrucción ósea. Tal vez esas observaciones expliquen por qué en estudios clínicos se observa una relación inversa entre adiponectina y BMD (Poopnet and, 2014) – hallazgo que referimos antes y comentamos-, y expliquen también la relación inversa entre adiponectina y marcadores de formación ósea. De hecho, la IGF-1 puede considerarse una hormona osteosintética por excelencia y como hemos visto, se relaciona inversamente con la adiponectina.

Unos efectos parecidos son ejercidos por la leptina. Resumiendo los efectos sobre el hueso, esta citocina tiene también un efecto dual ya que incrementa teóricamente la síntesis ósea porque activa al osteoblasto (aunque hay autores que no encuentran relación con la osteocalcina, Tamura et al., 2007) y por otro lado activan al osteoclasto (aunque otros autores no ven relación con el telopéptido, como en mujeres premenopáusicas, Rauch et al., 1998). Otros encuentran relaciones inversas leptina/telopéptido (Cakmak et al., 2005; Rouex et al., 2003; Bruno et al., 2010; Maimoun et al 2008; Tamura et al., 2007) o leptina/osteocalcina (Maimoun et al., 2008). Es decir, existe de nuevo una gran variabilidad de resultados, como si en unos trabajos predominara el efecto osteosintético, y en otros, la reabsorción.

Por lo tanto, hemos visto que las alteraciones del BMD dependen en nuestro estudio de la grasa corporal, que guarda una relación directa con el BMD. Esto podría deberse al efecto del peso o al efecto de las adipocinas secretadas por el tejido graso. Las relaciones que se establecen entre BMD y citocinas son inversas, y más escasas, aunque son más

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

marcadas cuando se corrigen por la cantidad de grasa. En cambio, la relación del BMD con el peso es claramente significativa. De ello se deriva que no son las adipocinas secretadas por un tejido graso excesivo las responsables de la relación masa grasa/BMD, sino el peso, u otra citocina no determinada en este estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

CONCLUSIONES

- 1.- La prevalencia de osteopenia u osteoporosis en los pacientes alcohólicos es de 59.7%, siendo similar en cirróticos (58.49%) que en no cirróticos (60%).
- 2.- La masa ósea de los pacientes alcohólicos incluidos en este estudio es independiente de la ingesta etílica y de la función hepática, pero fuertemente dependiente de la masa grasa, de tal manera que existe una relación significativa entre el depósito de grasa en cualquier compartimento y la masa ósea.
- 3.- La masa grasa en tronco, seguido de la masa grasa total guardan la relación independiente con la presencia de osteoporosis, desplazando en este sentido al índice de masa corporal y a cualquier parámetro relacionado con el tejido magro, a la función hepática valorada de forma global con la escala de ChildPugh y a la cuantía de ingesta etílica.
- 4.- Los niveles de adiponectina, resistina, TNF alfa e interleucina 6, pero no los de leptina, estaban más elevados en pacientes que en controles. La elevación de Adiponectina, resistina e interleucina 6 guardaba relación con la función hepática.
5. Leptina, adiponectina y, en menor medida, resistina, guardan una relación inversa con la densidad mineral ósea, especialmente manifiesta si se corrige por la cuantía total de grasa. Además, mostraron una relación inversa, fuertemente significativa, con vitamina D y osteocalcina.
6. Por lo tanto, la relación positiva de la masa grasa con la densidad mineral ósea no obedece a la secreción de adipocinas (al menos las determinadas en este estudio), sino que obedece el efecto del peso, variable con la que el tejido graso (especialmente) guarda una estrecha correlación, y que desplaza a la masa grasa total en su relación con la densidad mineral ósea en el análisis multivariante.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

BIBLIOGRAFÍA

- Addolorato G., Capristo E., Greco A.V., Stefanini G.F., Gasbarrini G. Influence of chronic alcohol abuse on body weight and energy metabolism: Is excess ethanol consumption a risk factor for obesity or malnutrition? *J. Intern. Med.* 1998;244:387–395.
- Addolorato G., Capristo E., Marini M., Santini P., Scognamiglio U., Attilia M.L., Messineo D., Sasso G.F., Gasbarrini G., Ceccanti M. Body composition changes induced by chronic ethanol abuse: Evaluation by dual energy X-ray absorptiometry. *Am. J. Gastroenterol.* 2000;95:2323–2327.
- Addolorato G, Capristo E, Greco AV, Stefanini GF, Gasbarrini G. Energy expenditure, substrate oxidation, and body composition in subjects with chronic alcoholism: new findings from metabolic assessment. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997 Sep;21(6):962-7.
- Afghani A, Goran MI. Racial differences in the association of subcutaneous and visceral fat on bone mineral content in prepubertal children. *Calcif Tissue Int.* 2006 Dec;79(6):383-8.
- Aguirre L, Napoli N, Waters D, Qualls C, Villareal DT, Armamento-Villareal R. Increasing adiposity is associated with higher adipokine levels and lower bone mineral density in obese older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3290-7.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 1996 Jul 18;382(6588):250-2.
- Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez R, Sousa Martín JM, Ferrer Ríos MT, Sayago Mota M, Giráldez Gallego A, Gómez Bravo MA. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Jul-Aug;44(6):1496-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Almeida M, Ambrogini E, Han L, Manolagas SC, Jilka RL. Increased lipid oxidation causes oxidative stress, increased peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression, and diminished pro-osteogenic Wnt signaling in the skeleton. *J Biol Chem*. 2009 Oct 2;284(40):27438-48.
- Almeida M, Han L, Martin-Millan M, O'Brien CA, Manolagas SC. Oxidative stress antagonizes Wnt signaling in osteoblast precursors by diverting beta-catenin from T cell factor- to forkhead box O-mediated transcription. *J Biol Chem*. 2007 Sep 14;282(37):27298-305.
- Alvisa-Negrín J, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, García-Valdecasas-Campelo E, Valls MR, Pelazas-González R, Durán-Castellón MC, de Los Angeles Gómez-Rodríguez M. Osteopenia in alcoholics: effect of alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol*. 2009 Sep-Oct;44(5):468-75.
- Arboleya L, Castañeda S. Osteoimmunology: the study of the relationship between the immune system and bone tissue. *Reumatol Clin*. 2013 Sep-Oct;9(5):303-15.
- Ardawi MS, Rouzi AA, Qari MH. Physical activity in relation to serum sclerostin, insulin-like growth factor-1, and bone turnover markers in healthy premenopausal women: a cross-sectional and a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3691-9.
- Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone*. 2007 Feb;40(2):251-64.
- Asnicar MA, Smith DP, Yang DD, Heiman ML, Fox N, Chen YF, Hsiung HM, Köster A. Absence of cocaine- and amphetamine-regulated transcript results in obesity in mice fed a high caloric diet. *Endocrinology*. 2001 Oct;142(10):4394-400.
- Atkinson KJ, Rao RK. Role of protein tyrosine phosphorylation in acetaldehyde-induced disruption of epithelial tight junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Jun;280(6):G1280-8.
- Babor TF, Ward JH. Editor's Corner: E. M. Jellinek at 125: The Past as Prologue? . *J Stud Alcohol Drugs*. 2016 May;77(3):369-70.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Badawy AA1. Pellagra and alcoholism: a biochemical perspective. Alcohol Alcohol. 2014 May-Jun;49(3):238-50.
- Baek WY, Kim JE. Transcriptional regulation of bone formation. Front Biosci (Schol Ed). 2011 Jan 1;3:126-35.
- Baines M. Detection and incidence of B and C vitamin deficiency in alcoholrelated illness. Ann Clin Biochem. 1978 Nov;15(6):307-12.
- Balemans W, Van Hul W. Extracellular regulation of BMP signaling in vertebrates: a cocktail of modulators. Dev Biol. 2002 Oct 15;250(2):231-50.
- Bannister P, Losowsky MS. Ethanol and hypogonadism. Alcohol Alcohol. 1987;22(3):213-7.
- Baraona E., Lieber C.S. Effects of ethanol on lipid metabolism. J. Lipid Res. 1979;20:289–315.
- Baraona E, Leo MA, Borowsky SA, Lieber CS. Alcoholic hepatomegaly: accumulation of protein in the liver. Science. 1975 Nov 21;190(4216):794-5.
- Barbour KE, Lui LY, Ensrud KE, Hillier TA, LeBlanc ES, Ing SW, Hochberg MC. Inflammatory markers and risk of hip fracture in older white women: the study of osteoporotic fractures. Cauley JA; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group. J Bone Miner Res. 2014 Sep;29(9):2057-64.
- Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. Endocrinology. 2007 Jun;148(6):2635-43.
- Basurto L, Galván R, Cordova N, Saucedo R, Vargas C, Campos S, Halley E, Avelar F, Zárate A. Adiponectin is associated with low bone mineral density in elderly men. Eur J Endocrinol. 2009 Feb;160(2):289-93.
- Batra N, Kar R, Jiang JX. Gap junctions and hemichannels in signal transmission, function and development of bone. Biochim Biophys Acta. 2012 Aug;1818(8):1909-18.
- Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology. 1996 May;23(5):1025-9.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Bell S., Britton A. The role of alcohol consumption in regulating circulating levels of adiponectin: A prospective cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:2763–2768.
- Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone.* 2004 Oct;35(4):842-9.
- Beulens J.W., de Zoete E.C., Kok F.J., Schaafsma G., Hendriks H.F. Effect of moderate alcohol consumption on adipokines and insulin sensitivity in lean and overweight men: A diet intervention study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008;62:1098–1105.
- Beulens J.W., van Loon L.J., Kok F.J., Pelters M., Bobbert T., Spranger J., Helander A., Hendriks H.F. The effect of moderate alcohol consumption on adiponectin oligomers and muscle oxidative capacity: A human intervention study. *Diabetologia.* 2007;50:1388–1392.
- Beulens JW, Sierksma A, van Tol A, Fournier N, van Gent T, Paul JL, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption increases cholesterol efflux mediated by ABCA1. *J Lipid Res.* 2004 Sep;45(9):1716-23.
- Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, Cortet B. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2703-13.
- Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, de Talance N, Doucet B, Jeandel C. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar;87(3):1030-5.
- Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr.* 2009 Mar;89(3):991S-997S.
- Blum M, Harris SS, Must A, Naumova EN, Phillips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B. Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2003 Jul;73(1):27-32.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Blum SC, Heaton SN, Bowman BM, Hegsted M, Miller SC. Dietary soy protein maintains some indices of bone mineral density and bone formation in aged ovariectomized rats. *J Nutr.* 2003 May;133(5):1244-9.
- Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 Aug;17(4):575-92.
- Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol.* 2007 May;46(5):827-39.
- Brandhagen M., Forslund H.B., Lissner L., Winkvist A., Lindroos A.K., Carlsson L.M., Sjöström L., Larsson I. Alcohol and macronutrient intake patterns are related to general and central adiposity. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012;66:305–313.
- Brandhagen M, Forslund HB, Lissner L, Winkvist A, Lindroos AK, Carlsson LM, Sjöström L, Larsson I. Alcohol and macronutrient intake patterns are related to general and central adiposity. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Mar;66(3):305-13.
- Bray GA, DeLany JP, Volaufova J, Harsha DW, Champagne C. Prediction of body fat in 12-y-old African American and white children: evaluation of methods. *Am J Clin Nutr.* 2002 Nov;76(5):980-90.
- Bray GA, Jablonski KA, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson RL, Hill JO, Hubbard V, Kriska A, Stamm E, Pi-Sunyer FX; Diabetes Prevention Program ResearchGroup. Relation of central adiposity and body mass index to the development in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1212-8.
- Bruha R, Dvorak K, Petryl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2012 Mar 27;4(3):81-90.
- Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paepfer BW, Kovacevich BR, Proll S, Skonier JE, Zhao L, Sabo PJ, Fu Y, Alisch RS, Gillett L, Colbert T, Tacconi P, Galas D, Hamersma H, Beighton P, Mulligan J. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet.* 2001 Mar;68(3):577-89.
- Bruno C, Fulford AD, Potts JR, McClintock R, Jones R, Cacucci BM, Gupta CE, Peacock M, Considine RV. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):159-66. doi: 10.1210/jc.2009-0265.
- Brust JC. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 Apr;7(4):1540-57.
 - Bunout D, Gattás V, Iturriaga H, Pérez C, Pereda T, Ugarte G. Nutritional status of alcoholic patients: it's possible relationship to alcoholic liver damage. *Am J Clin Nutr.* 1983 Sep;38(3):469-73.
 - Cakmak A, Posaci C, Dogan E, Caliskan S, Guclu S, Altunyurt S. Raloxifene increases serum leptin levels in postmenopausal women: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):347-51.
 - Calafat A, Fernández Gómez C, Juan M, Becoña E. Recreational nightlife in Spanish young people as a risk factor in comparison with more traditional ones. *Adicciones.* 2007;19(2):125-31.
 - Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, Martin RP, Schipani E, Divieti P, Bringhurst FR, Milner LA, Kronenberg HM, Scadden DT. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature.* 2003 Oct 23;425(6960):841-6.
 - Camilo ME, Morgan MY, Sherlock S. Erythrocyte transketolase activity in alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16:273-9.
 - Campos RM, de Mello MT, Tock L, da Silva PL, Corgosinho FC, Carnier J, de Piano A, Sanches PL, Masquio DC, Tufik S, Dâmaso AR. Interaction of bone mineral density, adipokines and hormones in obese adolescents girls submitted in an interdisciplinary therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(7-8):663-8.
 - Chakkalakal DA. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Dec;29(12):2077-90.
 - Chang H, Brown CW, Matzuk MM. Genetic analysis of the mammalian transforming growth factor-beta superfamily. *Endocr Rev.* 2002 Dec;23(6):787-823.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Chen L, Li C, Qiao W, Xu X, Deng C. A Ser(365)-->Cys mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in mouse downregulates lhh/PTHrP signals and causes severe achondroplasia. *Hum Mol Genet.* 2001 Mar 1;10(5):457-65.
- Chen X, Guo J, Yuan Y, Sun Z, Chen B, Tong X, Zhang L, Shen C, Zou J. Cyclic compression stimulates osteoblast differentiation via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2017 May;15(5):2890-2896.
- Chen X., Sebastian B.M., Nagy L.E. Chronic ethanol feeding to rats decreases adiponectin secretion by subcutaneous adipocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;292:E621–E628.
- Chen X., Sebastian B.M., Tang H., McMullen M.M., Axhemi A., Jacobsen D.W., Nagy L.E. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats. *Hepatology.* 2009;49:1554–1562.
- Chen JC, Jacobs CR. Mechanically induced osteogenic lineage commitment of stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(5):107.
- Cheung RC, Gray C, Boyde A, Jones SJ. Effects of ethanol on bone cells in vitro resulting in increased resorption. *Bone.* 1995 Jan;16(1):143-7.
- Chitoroiu SM1, Noaghi M2, Stefaniu GI3, Secureanu FA1, Purcarea VL2, Zemba M Tobacco-alcohol optic neuropathy--clinical challenges in diagnosis. *J Med Life.* 2014 Oct-Dec;7(4):472-6.
- Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Lucas A, Fewtrell MS. Associations between birth weight and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;88(4):1040-8.
- Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Mar;73(3):348-62.
- Chou SH, Chamberland JP, Liu X, Matarese G, Gao C, Stefanakis R, Brinkoetter MT, Gong H, Arampatzi K, Mantzoros CS. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Apr 19;108(16):6585-90.
- Choudhary NS, Tomar M, Chawla YK, Bhadada SK, Khandelwal N, Dhiman RK, Duseja A, Bhansali A. Hepatic osteodystrophy is common in patients with noncholestatic liver disease. *Dig Dis Sci.* 2011 Nov;56(11):3323-7.

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Nov;3 Suppl 3:S131-9.
- Colette S, Defrère S, Van Kerk O, Van Langendonck A, Dolmans MM, Donnez J. Differential expression of steroidogenic enzymes according to endometriosis type. Fertil Steril. 2013 Dec;100(6):1642-9.
- Crilly RG, Anderson C, Hogan D, Delaquerrière-Richardson L. Bone histomorphometry, bone mass, and related parameters in alcoholic males. Calcif Tissue Int. 1988 Nov;43(5):269-76.
- Crowell KT, Steiner JL, Coleman CS, Lang CH. Decreased Whole-Body Fat Mass Produced by Chronic Alcohol Consumption is Associated with Activation of S6K1-Mediated Protein Synthesis and Increased Autophagy in Epididymal White Adipose Tissue. Alcohol Clin Exp Res. 2016 Sep;40(9):1832-45. doi: 10.1111/acer.13159.
- Crowell KT, Steiner JL, Coleman CS, Lang CH. Decreased Whole-Body Fat Mass Produced by Chronic Alcohol Consumption is Associated with Activation of S6K1-Mediated Protein Synthesis and Increased Autophagy in Epididymal White Adipose Tissue. Alcohol Clin Exp Res. 2016 Sep;40(9):1832-45.
- Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, Fu Z, Yao Z, Qi Y, Keller ET. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. J Clin Invest. 2000 Oct;106(7):887-95.
- Dalamaga M, Karmaniolas K, Chamberland J, Nikolaidou A, Lekka A, Dionyssiou-Asteriou A, Mantzoros CS. Higher fetuin-A, lower adiponectin and free leptin levels mediate effects of excess body weight on insulin resistance and risk for myelodysplastic syndrome. Metabolism. 2013 Dec;62(12):1830-9.
- Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. Front Neuroendocrinol. 2010 Jul;31(3):377-93.
- De Marchi S, Cecchin E, Basile A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse--effects of abstinence. N Engl J Med. 1993 Dec 23;329(26):1927-34.
- De Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, Nardecchia A, Giagulli VA, Bruno I, Caccavo D, Silvestris F. Independent Relationship of Osteocalcin Circulating

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

Levels with Obesity, Type 2 Diabetes, Hypertension, and HDL Cholesterol. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2016;16(4):270-275.

- De Silva A., De Courten M., Zimmet P., Nicholson G., Kotowicz M., Pasco J., Collier G.R. Lifestyle factors fail to explain the variation in plasma leptin concentrations in women. *Nutrition*. 1998;14:653–657.
- de Vernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, Gueris J, Hott M, Modrowski D, Kuntz D, Miravet L, Ryckewaert A. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. *Clin Orthop Relat Res*. 1983 Oct;(179):107-15.
- Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*. 1993 Dec;14(6):690-709.
- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med*. 1989 Mar;86(3):282-8.
- Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Adipokines, bone-derived factors and bone turnover in obese children; evidence for altered fat-bone signalling resulting in reduced bone mass. *Bone*. 2011 Feb;48(2):189-96.
- Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1952-8.
- Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology*. 1997 Nov;138(11):4607-12.
- Donahue R.P., Zimmet P., Bean J.A., Decourten M., DeCarlo Donahue R.A., Collier G., Goldberg R.B., Prineas R.J., Skyler J., Schneiderman N. Cigarette smoking, alcohol use, and physical activity in relation to serum leptin levels in a multiethnic population: The Miami Community Health Study. *Ann. Epidemiol*. 1999;9:108–113.
- Dou X, Charness ME. Effect of lipid raft disruption on ethanol inhibition of I1 adhesion. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Nov;38(11):2707-11.
- Dou X., Xia Y., Chen J., Qian Y., Li S., Zhang X., Song Z. Rectification of impaired adipose tissue methylation status and lipolytic response contributes to

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- hepatoprotective effect of betaine in a mouse model of alcoholic liver disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014;171:4073–4086.
- Douchi T, Yamamoto S, Oki T, Maruta K, Kuwahata R, Nagata Y. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2000 May;95(5):722-5.
 - Dyer SA, Buckendahl P, Sampson HW. Alcohol consumption inhibits osteoblastic cell proliferation and activity in vivo. *Alcohol.* 1998 Nov;16(4):337-41.
 - Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005;434:514-20.
 - Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, Kuhar MJ, Saper CB, Elmquist JK. Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron.* 1998 Dec;21(6):1375-85.
 - Ellies DL, Viviano B, McCarthy J, Rey JP, Itasaki N, Saunders S, Krumlauf R. Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP5G171V to modulate Wnt activity. *J Bone Miner Res.* 2006 Nov;21(11):1738-49.
 - Englund Ogge L, Brohall G., Behre C.J., Schmidt C., Fagerberg B. Alcohol consumption in relation to metabolic regulation, inflammation, and adiponectin in 64-year-old caucasian women: A population-based study with a focus on impaired glucose regulation. *Diabetes Care.* 2006;29:908–913.
 - Englund Ogge L, Brohall G, Behre CJ, Schmidt C, Fagerberg B. Alcohol consumption in relation to metabolic regulation, inflammation, and adiponectin in 64-year-old Caucasian women: a population-based study with a focus on impaired glucose regulation. *Diabetes Care.* 2006 Apr;29(4):908-13.
 - Epstein EE, Fischer-Elber K, Al-Otaiba Z. Women, aging, and alcohol use disorders. *J Women Aging.* 2007;19(1-2):31-48.
 - Esfandiari F., You M., Villanueva J.A., Wong D.H., French S.W., Halsted C.H. S-Adenosylmethionine Attenuates Hepatic Lipid Synthesis in Micropigs Fed Ethanol With a Folate-Deficient Diet. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007;31:1231–1239.
 - Espat NJ, Copeland EM, Moldawer LL. Tumor necrosis factor and cachexia: a current perspective. *Surg Oncol.* 1994 Oct;3(5):255-62.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Jan 17;300(3):674-8.
- Fakhrawi DH, Beeson L, Libanati C, Feleke D, Kim H, Quansah A, Darnell A, Lammi-Keefe CJ, Cordero-MacIntyre Z. Comparison of body composition by bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry in overweight/obese postmenopausal women. *J Clin Densitom*. 2009 Apr-Jun;12(2):238-44.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. 20 years of leptin: human disorders of leptin action. *J Endocrinol*. 2014 Oct;223(1):T63-70.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-6.
- Feng L, Song YF, Guan QB, Liu HJ, Ban B, Dong HX, Hou XL, Lee KO, Gao L, Zhao JJ. Long-term ethanol exposure inhibits glucose transporter 4 expression via an AMPK-dependent pathway in adipocytes. *Acta Pharmacol Sin*. 2010 Mar;31(3):329-40.
- Feng L, Gao L, Guan Q, Hou X, Wan Q, Wang X, Zhao J. Long-term moderate ethanol consumption restores insulin sensitivity in high-fat-fed rats by increasing SLC2A4 (GLUT4) in the adipose tissue by AMP-activated protein kinase activation. *J Endocrinol*. 2008 Oct;199(1):95-104.
- Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:121-45.
- Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gómez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, Frühbeck G, Martínez C, Idoate F, Salvador J, Forga L, Ricart W, Ibañez J. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):237-45.
- Fernández-Solà J, Nicolás JM, Fatjó F, García G, Sacanella E, Estruch R, Tobías E, Badia E, Urbano-Márquez A. Evidence of apoptosis in chronic alcoholic skeletal myopathy. *Hum Pathol*. 2003 Dec;34(12):1247-52.
- Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Apr 1;105(13):5266-70.
- Fini M, Salamanna F, Veronesi F, Torricelli P, Nicolini A, Benedicenti S, Carpi A, Giavaresi G. Role of obesity , alcohol and smoking on bone health. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012 Jun 1;4:2686-706.
 - Fisher A, Martin J, Srikusalanukul W, Davis M. Bisphosphonate use and hip fracture epidemiology: ecologic proof from the contrary. *Clin Interv Aging*. 2010 Nov 19;5:355-62.
 - Fisher A, Srikusalanukul W, Davis M, Smith P. Interactions between Serum Adipokines and Osteocalcin in Older Patients with Hip Fracture. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:684323.
 - Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):513-20.
 - Foo JP, Polyzos SA, Anastasilakis AD, Chou S, Mantzoros CS. The effect of leptin replacement on parathyroid hormone, RANKL-osteoprotegerin axis, and Wnt inhibitors in young women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):E2252-8.
 - Foran HM, O'Leary KD. Alcohol and intimate partner violence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*. 2008 Oct;28(7):1222-34.
 - Ford S.M., Simon L., Vande Stouwe C., Allerton T., Mercante D.E., Byerley L.O., Dufour J.P., Bagby G.J., Nelson S., Molina P.E. Chronic binge alcohol administration impairs glucose-insulin dynamics and decreases adiponectin in asymptomatic simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2016;311:R888–R897.
 - Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn*. 2006 Jan;235(1):176-90.
 - Frayn K.N., Coppack S.W., Walsh P.E., Butterworth H.C., Humphreys S.M., Pedrosa H.C. Metabolic responses of forearm and adipose tissues to acute ethanol ingestion. *Metabolism*. 1990;39:958–966.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Frost M, Abrahamsen B, Nielsen TL, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hagen C, Andersen M, Brixen K. Adiponectin and peak bone mass in men: a cross-sectional, population-based study. *Calcif Tissue Int.* 2010 Jul;87(1):36-43.
- Fruebis J, Tsao TS, Javarschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Feb 13;98(4):2005-10. Epub 2001 Feb 6.
- Frühbeck G., Méndez-Giménez L., Fernández-Formoso J.A., Fernández S., Rodríguez A. Regulation of adipocyte lipolysis. *Nutr. Res. Rev.* 2014;27:63–93.
- Fujita Y, Watanabe K, Maki K. Serum leptin levels negatively correlate with trabecular bone mineral density in high-fat diet-induced obesity mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012 Jun;12(2):84-94.
- Fukui H. Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Nov;29(11 Suppl):172S-179S.
- Fulham MA, Mandrekar P. Sexual Dimorphism in Alcohol Induced Adipose Inflammation Relates to Liver Injury. *PLoS One.* 2016 Oct 6;11(10):e0164225.
- Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):694-701.
- Gambino YP, Maymó JL, Pérez-Pérez A, Dueñas JL, Sánchez-Margalet V, Calvo JC, Varone CL. 17Beta-estradiol enhances leptin expression in human placental cells through genomic and nongenomic actions. *Biol Reprod.* 2010 Jul;83(1):42-51.
- Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1572-85.
- García-Valdecasas-Campelo E, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, De la Vega-Prieto MJ, Milena-Abril A, Sánchez-Pérez MJ, Martínez-Riera A, Gómez-Rodríguez Mde L.. Serum osteoprotegerin and RANKL levels in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol.* 2006 May-Jun;41(3):261-6. Epub 2006 Feb 13.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Gastard J, Joubaud F, Farbos T, Loussouarn J, Marion J, Pannier M, Renaudet F, Valdazo R, Gosselin M. Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion*. 1973;9(5):416-28.
- Gaudio A, Lasco A, Morabito N, Atteritano M, Vergara C, Catalano A, Fries W, Trifiletti A, Frisina N. Hepatic osteodystrophy: does the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kB ligand system play a role? *J Endocrinol Invest*. 2005 Sep;28(8):677-82.
- Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, Torrisi V, Sidoti MH, Pulvirenti I, Canzonieri E, Tringali G, Fiore CE. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3744-50.
- Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyan H, Bhat RA, Bodine PV, Komm BS, Javed A, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem*. 2005 Sep 30;280(39):33132-40. Epub 2005 Jul 25.
- Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2087-93.
- George J, Ganesh HK, Acharya S, Bandgar TR, Shivane V, Karvat A, Bhatia SJ, Shah S, Menon PS, Shah N. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 28;15(28):3516-22.
- Ginde SR, Geliebter A, Rubiano F, Silva AM, Wang J, Heshka S, Heymsfield SB. Air displacement plethysmography: validation in overweight and obese subjects. *Obes Res*. 2005 Jul;13(7):1232-7.
- Giudici KV, Fisberg RM, Marchioni DML, Peters BSE, Martini LA. Crosstalk Between Bone and Fat Tissue: Associations Between Vitamin D, Osteocalcin, Adipokines, and Markers of Glucose Metabolism Among Adolescents. *J Am Coll Nutr*. 2017 Apr 26:1-8.
- Glauber HS, Vollmer WM, Nevitt MC, et al. Body weight versus body fat distribution, adiposity, and frame size as predictors of bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1118-23.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Navarro MA, Casamitjana R, Soler J. Relationship between 25-(OH) D3, the IGF-I system, leptin, anthropometric and body composition variables in a healthy, randomly selected population. *Horm Metab Res.* 2004 Jan;36(1):48-53.
- González Reimers E, Santolaria Fernández F. Organic repercussions of alcohol intake: differences between males and females. *Med Clin (Barc).* 2011 Jun 11;137(2):66-7.
- González-Reimers E, Alvisa-Negrín J, Santolaria-Fernández F, Ros-Vilamajó R, Martín-González MC, Hernández-Betancor I, García-Valdecasas-Campelo E, González-Díaz A. Prognosis of osteopenia in chronic alcoholics. *Alcohol.* 2011 May;45(3):227-38.
- González-Reimers E, García-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernández F, Milena-Abril A, Rodríguez-Rodríguez E, Martínez-Riera A, Pérez-Ramírez A, Alemán-Valls MR. Rib fractures in chronic alcoholic men: Relationship with feeding habits, social problems, malnutrition, bone alterations, and liver dysfunction. *Alcohol.* 2005 Oct;37(2):113-7.
- González-Reimers E, Martín-González C, de la Vega-Prieto MJ, Pelazas-González R, Fernández-Rodríguez C, López-Prieto J, Alvisa-Negrín J, Santolaria-Fernández F. Serum sclerostin in alcoholics: a pilot study. *Alcohol Alcohol.* 2013 May-Jun;48(3):278-82.
- González-Reimers E, Pérez-Ramírez A, Santolaria-Fernández F, Rodríguez-Rodríguez E, Martínez-Riera A, Durán-Castellón Mdel C, Alemán-Valls MR, Gaspar MR. Association of Harris lines and shorter stature With ethanol consumption during growth. *Alcohol.* 2007 Nov;41(7):511-5. Epub 2007 Oct 29.
- Gonzalez-Reimers E, Martinez-Riera A, Santolaria-Fernandez F, Conde-Martel A, Alvarez-Argüelles H, Santana-Herrera C, Rodriguez-Moreno F. Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on gonadal function and histology. *Alcohol.* 1994 Sep-Oct;11(5):355-60.
- Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1998 Dec;63(6):456-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Graves AR, Curran PK, Smith CL, Mindell JA. The Cl⁻/H⁺ antiporter CIC-7 is the primary chloride permeation pathway in lysosomes. *Nature*. 2008 Jun 5;453(7196):788-92.
- Greco A.V., Mingrone G., Favuzzi A., Capristo E., Gniuli D., Addolorato G., Brunani A., Cavagnin F., Gasbarrini G. Serum leptin levels in post-hepatitis liver cirrhosis. *J. Hepatol*. 2000;33:38–42.
- Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol*. 1997 Jun;26(6):1372-8.
- Harel Z. Bone metabolism during adolescence: the known, the unknown, and the controversial. *Adolesc Med State Art Rev*. 2008 Dec;19(3):573-91, xi.
- Harper CG, Kril JJ, Holloway RL. Brain shrinkage in chronic alcoholics: a pathological study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:501.
- He X, Semenov M, Tamai K, Zeng X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development*. 2004 Apr;131(8):1663-77.
- He Z, Li M, Zheng D, Chen Q, Liu W, Feng L. Adipose tissue hypoxia and low-grade inflammation: a possible mechanism for ethanol-related glucose intolerance? *Br J Nutr*. 2015 May 14;113(9):1355-64.
- Heiss CJ, Sanborn CF, Nichols DL, Bonnicks SL, Alford BB. Associations of body fat distribution, circulating sex hormones, and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 May;80(5):1591-6.
- Henriksen J.H., Holst J.J., Møller S., Brinch K., Bendtsen F. Increased circulating leptin in alcoholic cirrhosis: Relation to release and disposal. *Hepatology*. 1999;29:1818–1824.
- Herttua K, Martikainen P, Vahtera J, Kivimäki M. Living alone and alcohol-related mortality: a population-based cohort study from Finland. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001094.
- Heshka S, Ruggiero A, Bray GA, Foreyt J, Kahn SE, Lewis CE, Saad M, Schwartz AV; Look AHEAD Research Group. Altered body composition in type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond)*. 2008 May;32(5):780-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Hillemecher T., Weinland C., Heberlein A., Gröschl M., Schanze A., Frieling H., Wilhelm J., Kornhuber J., Bleich S. Increased levels of adiponectin and resistin in alcohol dependence—Possible link to craving. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99:333–337.
- Hillemecher T, Weinland C, Heberlein A, Gröschl M, Schanze A, Frieling H, Wilhelm J, Kornhuber J, Bleich S. Increased levels of adiponectin and resistin in alcohol dependence--possible link to craving. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Jan 1;99(1-3):333-7.
- Hiney J.K., Dearth R.K., Lara F., Wood S., Srivastava V., Les Dees W. Effects of ethanol on leptin secretion and the leptin-induced luteinizing hormone (LH) release from late juvenile female rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1999;23:1785–1792.
- Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2009 Apr;13(4):485-96.
- Høidrup S, Grønbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. *Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. Am J Epidemiol.* 1999 Jun 1;149(11):993-1001.
- Høidrup S, Grønbaek M, Pedersen AT, Lauritzen JB, Gottschau A, Schroll M. Hormone replacement therapy and hip fracture risk: effect modification by tobacco smoking, alcohol intake, physical activity, and body mass index. *Am J Epidemiol.* 1999 Nov 15;150(10):1085-93.
- Horowitz MC, Fretz JA, Lorenzo JA. How B cells influence bone biology in health and disease. *Bone.* 2010 Sep;47(3):472-9.
- Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science.* 1993 Apr 30;260(5108):626-7.
- Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 2007 Apr;56(4):901-11.
- Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X. Relation of body composition, fat

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jan;83(1):146-54.

- Huang JS, Wilkie SJ, Sullivan MP, Grinspoon S. Reduced bone density in androgen-deficient women with acquired immune deficiency syndrome wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug;86(8):3533-9.
- Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010 Dec;11(12):884-92.
- Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta.* 2008 Oct;396(1-2):66-9.
- Inagaki T., Dutchak P., Zhao G., Ding X., Gautron L., Parameswara V., Li Y., Goetz R., Mohammadi M., Esser V., et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab.* 2007;5:415–425.
- Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SC, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab.* 2007 Jun;5(6):415-25.
- Itaya K. Effect of ethanol on adrenaline-stimulated glucose uptake in rat white adipose tissue. *J. Pharm. Pharmacol.* 1979;31:536–541.
- Ivaska KK, Hentunen TA, Vääräniemi J, Ylipahkala H, Pettersson K, Väänänen HK. Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro. *J Biol Chem.* 2004 Apr 30;279(18):18361-9.
- Jankowska EA, Rogucka E, Medraś M. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population-based study. *Andrologia.* 2001 Nov;33(6):384-9.
- Jarque-López A, González-Reimers E, Rodríguez-Moreno F, Santolaria-Fernández F, López-Lirola A, Ros-Vilamajo R, Espinosa-Villarreal JG, Martínez-Riera A. Prevalence and mortality of heavy drinkers in a general medical hospital unit. *Alcohol Alcohol.* 2001 Jul-Aug;36(4):335-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Jellinek EM. Alcoholism, a genus and some of its species. *Can Med Assoc J.* 1960 Dec 24;83:1341-5.
- Joosten MM, Beulens JW, Kersten S, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia.* 2008 Aug;51(8):1375-81.
- Jorge Hernández JA, González Reimers CE, Santolaria Fernández FJ, Batista López JN, Essardas Daryanani H, Pestana Pestana M, González Martín I, Hernández Nieto L. Evaluation of cortical bone atrophy: its usefulness in the diagnosis of osteoporosis associated with liver cirrhosis. *Rev Clin Esp.* 1988 May;182(8):412-8.
- Jorge-Hernandez JA, Gonzalez-Reimers CE, Torres-Ramirez A, Santolaria-Fernandez F, Gonzalez-Garcia C, Batista-Lopez JN, Pestana-Pestana M, Hernandez-Nieto L. Bone changes in alcoholic liver cirrhosis. A histomorphometrical analysis of 52 cases. *Dig Dis Sci.* 1988 Sep;33(9):1089-95.
- Jung S.K., Kim M.K., Shin J., Choi B.Y. A cross-sectional analysis of the relationship between daily alcohol consumption and serum adiponectin levels among adults aged 40 years or more in a rural area of Korea. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013;67:841–847.
- Jürimäe J, Purge P, Jürimäe T. Adiponectin is altered after maximal exercise in highly trained male rowers. *Eur J Appl Physiol.* 2005 Jan;93(4):502-5.
- Jürimäe J, Rembel K, Jürimäe T, Rehand M. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res.* 2005 May;37(5):297-302.
- Jürimäe T, Sööt T, Jürimäe J. Relationships of anthropometrical parameters and body composition with bone mineral content or density in young women with different levels of physical activity. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2005 Nov;24(6):579-87.
- Kalousová M., Zima T., Popov P., Spacek P., Braun M., Soukupová J., Pelinkova K., Kientsch-Engel R. Advanced glycation end-products in patients with chronic alcohol misuse. *Alcohol Alcohol.* 2004;39:316–320.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Baseline serum total adiponectin level is positively associated with changes in bone mineral density after 1-year treatment of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2010 Sep;59(9):1252-6.
- Kang L., Chen X., Sebastian B.M., Pratt B.T., Bederman I.R., Alexander J.C., Previs S.F., Nagy L.E. Chronic ethanol and triglyceride turnover in white adipose tissue in rats: Inhibition of the anti-lipolytic action of insulin after chronic ethanol contributes to increased triglyceride degradation. *J. Biol. Chem*. 2007;282:28465–28473.
- Kang L., Nagy L.E. Chronic Ethanol Feeding Suppresses β -Adrenergic Receptor-Stimulated Lipolysis in Adipocytes Isolated from Epididymal Fat. *Endocrinology*. 2006;147:4330–4338.
- Kang L., Sebastian B.M., Pritchard M.T., Pratt B.T., Previs S.F., Nagy L.E. Chronic ethanol-induced insulin resistance is associated with macrophage infiltration into adipose tissue and altered expression of adipocytokines. *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2007;31:1581–1588.
- Kaphalia L, Calhoun WJ. Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicol Lett*. 2013 Oct 24;222(2):171-9.
- Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011 Mar;25(2):150-63.
- Kasztelan-Szczerbinska B, Surdacka A, Slomka M, Rolinski J, Celinski K, Smolen A, Szczerbinski M. Association of serum adiponectin, leptin, and resistin concentrations with the severity of liver dysfunction and the disease complications in alcoholic liver disease. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:148526.
- Kasztelan-Szczerbinska B, Surdacka A, Slomka M, Rolinski J, Celinski K, Smolen A, Szczerbinski M. Association of serum adiponectin, leptin, and resistin concentrations with the severity of liver dysfunction and the disease complications in alcoholic liver disease. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:148526.
- Kawaguchi H, Nemoto K, Raisz LG, Harrison JR, Voznesensky OS, Alander CB, Pilbeam CC. Interleukin-4 inhibits prostaglandin G/H synthase-2 and cytosolic

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- phospholipase A2 induction in neonatal mouse parietal bone cultures. *J Bone Miner Res.* 1996 Mar;11(3):358-66.
- Kaya MS, Bayiroglu F, Mis L, Kilinc D, Comba B. In case of obesity, longevity-related mechanisms lead to anti-inflammation. *Age (Dordr).* 2014 Apr;36(2):677-87.
 - Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 19;152(2):93-100.
 - Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988 May-Jun;12(3):286-98.
 - Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995 May;95(5):2111-9.
 - Khosla S, Atkinson EJ, Riggs BL, Melton LJ 3rd. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res.* 1996 Jun;11(6):857-63.
 - Kiefer F, Jahn H, Schick M, Wiedemann K. Alcohol self-administration, craving and HPA-axis activity: an intriguing relationship. *Psychopharmacology (Berl).* 2002 Nov;164(2):239-40.
 - Kimble RB. Alcohol, cytokines, and estrogen in the control of bone remodeling. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997 May;21(3):385-91.
 - King GA, Deemer SE, Thompson DL. Adiponectin is associated with risk of the metabolic syndrome and insulin resistance in women. *Acta Diabetol.* 2012 Dec;49 Suppl 1:S41-9.
 - King GA, Deemer SE, Thompson DL. Relationship between leptin, adiponectin, bone mineral density, and measures of adiposity among pre-menopausal Hispanic and Caucasian women. *Endocr Res.* 2010;35(3):106-17.
 - Kirkman S, Nelson DH. Alcohol-induced pseudo-Cushing's disease: a study of prevalence with review of the literature. *Metabolism.* 1988 Apr;37(4):390-4.
 - Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, Shimizu Y, Bronson RT, Gao YH, Inada M, Sato M, Okamoto R, Kitamura Y, Yoshiki S,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Kishimoto T.
Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell*. 1997 May 30;89(5):755-64.
- Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res*. 2010 Jan;339(1):189-95.
 - Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by Runx2. *Adv Exp Med Biol*. 2010;658:43-9.
 - Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2004 Apr;19(4):546-51.
 - Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(3):265-71.
 - Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clin Biochem*. 2012 Aug;45(12):863-73.
 - LaForgia J, Dollman J, Dale MJ, Withers RT, Hill AM. Validation of DXA body composition estimates in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Apr;17(4):821-6.
 - Lagiou P., Signorello L.B., Mantzoros C.S., Trichopoulos D., Hsieh C.C., Trichopoulou A. Hormonal, lifestyle, and dietary factors in relation to leptin among elderly men. *Ann. Nutr. Metab*. 1999;43:23–29.
 - Lagiou P, Signorello LB, Mantzoros CS, Trichopoulos D, Hsieh CC, Trichopoulou A. Hormonal, lifestyle, and dietary factors in relation to leptin among elderly men. *Ann Nutr Metab*. 1999;43(1):23-9.
 - Lai JC, Shoback DM, Zipperstein J, Lizaola B, Tseng S, Terrault NA. Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Systemic Inflammation in Non-cirrhotics with Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2015 Jun;60(6):1813-9.
 - Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Härkönen M, Välimäki M. Bone mineral density and abstention-induced changes in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. *Am J Med*. 1992 Dec;93(6):642-50.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Laitinen K, Tähtelä R, Välimäki M. The dose-dependency of alcohol-induced hypoparathyroidism, hypercalciuria, and hypermagnesuria. *Bone Miner.* 1992 Oct;19(1):75-83.
- Laitinen K, Välimäki M, Lamberg-Allardt C, Kivisaari L, Lalla M, Kärkkäinen M, Ylikahri R. Deranged vitamin D metabolism but normal bone mineral density in Finnish noncirrhotic male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990 Aug;14(4):551-6.
- Lamberts SW, Klijn JG, de Jong FH, Birkenhäger JC. Hormone secretion in alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Differential diagnosis with Cushing disease. *JAMA.* 1979 Oct 12;242(15):1640-3.
- Lang C.H., Derdak Z., Wands J.R. Strain-dependent differences for suppression of insulin-stimulated glucose uptake in skeletal and cardiac muscle by ethanol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2014;38:897–910.
- Lang C.H., Dobrescu C., Bagby G.J. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology.* 1992;130:43–52.
- Lang TF, Guglielmi G, van Kuijk C, De Serio A, Cammisa M, Genant HK. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone.* 2002 Jan;30(1):247-50.
- Laque A, Zhang Y, Gettys S, Nguyen TA, Bui K, Morrison CD, Münzberg H. Leptin receptor neurons in the mouse hypothalamus are colocalized with the neuropeptide galanin and mediate anorexigenic leptin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 May 1;304(9):E999-1011.
- Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, Pastore L, Baldini A, Hecht J, Geoffroy V, Ducy P, Karsenty G. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. *Nat Genet.* 1997 Jul;16(3):307-10.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Lee H.I., Lee M.K. Coordinated regulation of scopoletin at adipose tissue-liver axis improved alcohol-induced lipid dysmetabolism and inflammation in rats. *Toxicol. Lett.* 2015;237:210–218.
- Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007 Aug 10;130(3):456-69.
- Lee SW, Jo HH, Kim MR, You YO, Kim JH. Association between obesity, metabolic risks and serum osteocalcin level in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Jun;28(6):472-7.
- Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Sep;11(5):566-72.
- Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, Langefeld CD, Carr JJ, Bowden DW. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone.* 2003 Oct;33(4):646-51.
- Levinger I, Brennan-Speranza TC, Zulli A, Parker L, Lin X, Lewis JR, Yeap BB. Multifaceted interaction of bone, muscle, lifestyle interventions and metabolic and cardiovascular disease: role of osteocalcin. *Osteoporos Int.* 2017 Mar 13.
- Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem.* 2005 May 20;280(20):19883-7.
- Li ZG, Yang J, Vazquez ES, Rose D, Vakar-Lopez F, Mathew P, Lopez A, Logothetis CJ, Lin SH, Navone NM. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) mediates the prostate cancer-induced formation of new bone. *Oncogene.* 2008 Jan 24;27(5):596-603.
- Liang B, Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD. *Endocrine.* 2012 Aug;42(1):190-5.
- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. *Biology and clinical applications. J Bone Joint Surg Am.* 2002 Jun;84-A(6):1032-44.
- Lim S, Joung H, Shin CS, et al. Body composition changes with age have gender-specific impacts on bone mineral density. *Bone* 2004;35:792-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Lin H.Z., Yang S.Q., Zeldin G., Diehl A.M. Chronic Ethanol Consumption Induces the Production of Tumor Necrosis Factor- α and Related Cytokines in Liver and Adipose Tissue. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998;22:231S–237S.
- Lin SC, Yamate T, Taguchi Y, Borba VZ, Girasole G, O'Brien CA, Bellido T, Abe E, Manolagas SC. Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow. *J Clin Invest.* 1997 Oct 15;100(8):1980-90.
- Lomeo F., Khokher M.A., Dandona P. Ethanol and its novel metabolites inhibit insulin action on adipocytes. *Diabetes.* 1988;37:912–915.
- Loomba-Albrecht LA, Styne DM. Effect of puberty on body composition. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009 Feb;16(1):10-5.
- López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Delgado L. Alcoholic liver disease and changes in bone mineral density. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013 Nov-Dec;105(10):609-21.
- Lorentzon M, Landin K, Mellström D, Ohlsson C. Leptin is a negative independent predictor of areal BMD and cortical bone size in young adult Swedish men. *J Bone Miner Res.* 2006 Dec;21(12):1871-8.
- Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr;12(4):231-42.
- Luo L., Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J. Endocrinol.* 2016;231:R77–R99.
- Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Xie H, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res.* 2005 Sep 10;309(1):99-109.
- Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, Koulu M, Huupponen R. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3243-6.
- Maddalozzo G.F., Turner R.T., Edwards C.H., Howe K.S., Widrick J.J., Rosen C.J., Iwaniec U.T. Alcohol alters whole body composition, inhibits bone formation, and increases bone marrow adiposity in rats. *Osteoporos. Int.* 2009;20:1529–1538.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Maggio AB, Belli DC, Puigdefabregas JW, Rizzoli R, Farpour-Lambert NJ, Beghetti M, McLin VA. High bone density in adolescents with obesity is related to fat mass and serum leptin concentrations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):723-8.
- Maïmoun L, Simar D, Caillaud C, Coste O, Barbotte E, Peruchon E, Rossi M, Mariano-Goulart D. Response of calciotropic hormones and bone turnover to brisk walking according to age and fitness level. *J Sci Med Sport.* 2009 Jul;12(4):463-7.
- Makita S, Abiko A, Nagai M, Yonezawa S, Koshiyama M, Ohta M, Nakamura M. Influence of daily alcohol consumption on serum adiponectin levels in men. *Metabolism.* 2013 Mar;62(3):411-6.
- Malik P, Gasser RW, Kemmler G, Moncayo R, Finkenstedt G, Kurz M, Fleischhacker WW. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 Feb;33(2):375-81.
- Mancinelli R, Vitali M, Ceccanti M. Women, alcohol and the environment: an update and perspectives in neuroscience. *Funct Neurol.* 2009 Apr-Jun;24(2):77-81.
- Manfredi-Lozano M, Roa J, Ruiz-Pino F, Piet R, Garcia-Galiano D, Pineda R, Zamora. Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol Metab.* 2016 Aug 11;5(10):844-57.
- Manolopoulos KN¹, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond).* 2010 Jun;34(6):949-59.
- Marie PJ, Kassem M. Osteoblasts in osteoporosis: past, emerging, and future anabolic targets. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jul;165(1):1-10.
- Markula-Patjas KP, Ivaska KK, Pekkinen M, Andersson S, Moilanen E, Viljakainen HT, Mäkitie O. High adiposity and serum leptin accompanied by altered bone turnover markers in severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Dec;41(12):2474-81.
- Marotti G. The structure of bone tissues and the cellular control of their deposition. *Ital J Anat Embryol.* 1996 Oct-Dec;101(4):25-79.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Martínez-Riera A, Santolaria-Fernández F, González Reimers E, Milena A, Gómez-Sirvent JL, Rodríguez-Moreno F, González-Martín I, Rodríguez-Rodríguez E. Alcoholic hypogonadism: hormonal response to clomiphene. *Alcohol*. 1995 Nov-Dec;12(6):581-7.
- Martín-González C, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Fernández-Rodríguez C, García-Valdecasas-Campelo E, González Díaz A, Alvisa-Negrín J, Martínez Riera A. Prognostic value of changes in lean and fat mass in alcoholics. *Clin Nutr*. 2011 Dec;30(6):822-30.
- Martin-Millan M, Almeida M, Ambrogini E, Han L, Zhao H, Weinstein RS, Jilka RL, O'Brien CA, Manolagas SC. The estrogen receptor-alpha in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone. *Mol Endocrinol*. 2010 Feb;24(2):323-34.
- Martín-Ponce E, Hernández-Betancor I, González-Reimers E, Hernández-Luis R, Martínez-Riera A, Santolaria F. Prognostic value of physical function tests: hand grip strength and six-minute walking test in elderly hospitalized patients. *Sci Rep*. 2014 Dec 22;4:7530.
- Matarese G, La Rocca C, Moon HS, Huh JY, Brinkoetter MT, Chou S, Perna F, Greco D, Kilim HP, Gao C, Arampatzi K, Wang Z, Mantzoros CS. Selective capacity of metreleptin administration to reconstitute CD4+ T-cell number in females with acquired hypoleptinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 26;110(9):E818-27.
- Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry*. 1974 Oct;131(10):1121-3.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004 Sep;50(9):1511-25.
- Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Cronic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med*. 1984 Feb;76(2):211-22.
- Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Abdollahi A, Mazloumi M. Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557		Código de verificación: F4kl5eYe
Firmado por: PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		Fecha: 30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		05/06/2017 14:21:39

cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study. *Hepatol Int.* 2010 Jul 25;4(3):634-40.

- Miyaura C, Onoe Y, Inada M, Maki K, Ikuta K, Ito M, Suda T. Increased B-lymphopoiesis by interleukin 7 induces bone loss in mice with intact ovarian function: similarity to estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Aug 19;94(17):9360-5.
- Mohiti-Ardekani J, Soleymani-Salehabadi H, Owlia MB, Mohiti A. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients. *J Bone Miner Metab.* 2014 Jul;32(4):400-4.
- Mølgaard H, Kristensen BO, Baandrup U. Importance of abstention from alcohol in alcoholic heart disease. *Int J Cardiol.* 1990 Mar;26(3):373-5.
- Molina-Perez M, Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Martinez-Riera A, Rodriguez-Moreno F, Rodriguez-Rodriguez E, Milena-Abril A, Velasco-Vazquez J. Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on bone histology and mineral metabolism. *Alcohol.* 2000 Jan;20(1):1-8.
- Møller S, Becker U, Juul A, Skakkebaek NE, Christensen E. Prognostic value of insulinlike growth factor I and its binding protein in patients with alcohol-induced liver disease. EMALD group. *Hepatology.* 1996 May;23(5):1073-8.
- Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Rimola A, Rodés J, Muñoz-Gómez J. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1997 Feb;60(2):148-54.
- Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders. *J Diabetes Res.* 2015;2015:970375.
- Morey ER, Baylink DJ. Inhibition of bone formation during space flight. *Science.* 1978 Sep 22;201(4361):1138-41.
- Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrosis. *Hepatology.* 2006 Oct;44(4):823-35.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol.* 2007 Sep 1;583(Pt 2):437-43.
- Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millonig G, Kaser S, Mühllechner P, Habior A, Graziadei I, Vogel W, Tilg H. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2005 Dec;43(6):973-83.
- Motyl KJ, McCabe LR, Schwartz AV. Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Arch Biochem Biophys.* 2010 Nov 1;503(1):2-10.
- Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Cole WG, Henn W, Knoll JH, Owen MJ, Mertelsmann R, Zabel BU, Olsen BR. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell.* 1997 May 30;89(5):773-9.
- Nagata N, Kitaura H, Yoshida N, Nakayama K. Inhibition of RANKL-induced osteoclast formation in mouse bone marrow cells by IL-12: involvement of IFN-gamma possibly induced from non-T cell population. *Bone.* 2003 Oct;33(4):721-32.
- Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, Harada Y, Azuma Y, Krust A, Yamamoto Y, Nishina H, Takeda S, Takayanagi H, Metzger D, Kanno J, Takaoka K, Martin TJ, Chambon P, Kato S. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell.* 2007 Sep 7;130(5):811-23.
- Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, de Crombrughe B. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell.* 2002 Jan 11;108(1):17-29.
- Nakatani Y, Fukui H, Kitazawa T, Fujimoto M, Yamao J, Uemura M. Effect of alcohol on the secretion of tumor necrosis factor-alpha by macrophages in the presence of rat serum. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002 Aug;26(8 Suppl):81S-85S.
- Naot D, Musson DS, Cornish J. The Activity of Adiponectin in Bone. *Calcif Tissue Int.* 2017 May;100(5):486-499.
- Naveau S., Cassard-Doulcier A.M., Njiké-Nakseu M., Bouchet-Delbos L., Barri-Ova N., Boujedidi H., Dauvois B., Balian A., Maitre S., Prévot S., et al. Harmful

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

effect of adipose tissue on liver lesions in patients with alcoholic liver disease. *J. Hepatol.* 2010;52:895–902.

- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1997 Jan;25(1):108-11.
- Naveau S. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010 Sep;34(8-9):429-30.
- Neumann E, Junker S, Schett G, Frommer K, Müller-Ladner U. Adipokines in bone disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 May;12(5):296-302. doi: 10.1038/nrrheum.2016.49. Epub 2016 Apr 15.
- Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Nevitt M, Harris TB. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct;82(4):872-8; quiz 915-6.
- Nguyen VA, Le T, Tong M, Silbermann E, Gundogan F, de la Monte SM. Impaired insulin/IGF signaling in experimental alcohol-related myopathy. *Nutrients.* 2012 Aug;4(8):1058-75.
- Nicolás J.M., Fernández-Solà J., Fatjó F., Casamitjana R., Bataller R., Sacanella E., Tobías E., Badía E., Estruch R. Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001;25:83–88.
- Obradovic T., Meadows G.G. Chronic ethanol consumption increases plasma leptin levels and alters leptin receptors in the hypothalamus and the perigonadal fat of C57BL/6 mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2002;26:255–262.
- Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, Baek KH, Yoon KH, Kang MI, Yun EJ, Park CY, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Aug;63(2):131-8.
- Okuno S, Ishimura E, Norimine K, Tsuboniwa N, Kagitani S, Yamakawa K, Yamakawa T, Sato KK, Hayashi T, Shoji S, Nishizawa Y, Inaba M. Serum adiponectin and bone mineral density in male hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2012 Jul;23(7):2027-35.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- O'Leary KD, Tittle N, Bromet EJ, Gluzman SF. Descriptive epidemiology of intimate partner aggression in Ukraine. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2008 Aug;43(8):619-26.
- Oppenheim WL. The "battered alcoholic syndrome". *J Trauma.* 1977 Nov;17(11):850-6.
- Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, Yoshikawa H, Shimomura I. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Jun 3;331(2):520-6.
- Otaka M., Konishi N., Odashima M., Jin M., Wada I., Matsuhashi T., Ohba R., Watanabe S. Effect of alcohol consumption on leptin level in serum, adipose tissue, and gastric mucosa. *Dig. Dis. Sci.* 2007;52:3066–3069.
- Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GW, Beddington RS, Mundlos S, Olsen BR, Selby PB, Owen MJ. *Cbfa1*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell.* 1997 May 30;89(5):765-71.
- Ozata M. Different presentation of bone mass in mice and humans with congenital leptin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):951.
- Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, Passariello R, Cucchiara S. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Apr;13(4):416-23.
- Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, Cabré E, Santos J, Luque T, Ausina V, Gassull MA. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):858-63.
- Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, Nicholson GC. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):1884-7.
- Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Jan 10;300(2):472-6.

- Peng XD, Xie H, Zhao Q, Wu XP, Sun ZQ, Liao EY. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin Chim Acta*. 2008 Jan;387(1-2):31-5.
- Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Alvarez L, Ros I, Muxí A, Reyes R, Guañabens N. Aetiology and clinical characteristics of male osteoporosis. Have they changed in the last few years? *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;26(4):582-8.
- Pernow Y, Granberg B, Sääf M, Weidenhielm L. Osteoblast dysfunction in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2006 Feb;78(2):90-7.
- Peters TJ, Martin F, Ward K. Chronic alcoholic skeletal myopathy--common and reversible. *Alcohol*. 1985 May-Jun;2(3):485-9.
- Piano MR. Alcohol and heart failure. *J Card Fail*. 2002 Aug;8(4):239-46.
- Pirvulescu M, Manduteanu I, Gan AM, Stan D, Simion V, Butoi E, Calin M, Simionescu M. A novel pro-inflammatory mechanism of action of resistin in human endothelial cells: up-regulation of SOCS3 expression through STAT3 activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jun 1;422(2):321-6.
- Pluijijm SM, Visser M, Smit JH, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *Bone Miner Res*. 2001 Nov;16(11):2142-51.
- Pluskiewicz W, Adamczyk P, Marek B, Czekajto A, Drozdowska B, Kajdaniuk D, Kos-Kudła B, Grzeszczak W. Adiponectin and resistin in relationship with skeletal status in women from the RAC-OST-POL study. *Endokrynol Pol*. 2012;63(6):427-31.
- Poonpet T, Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop*. 2014 Jul 18;5(3):319-27.
- Prabhakaran A, Bhasin DK, Rana SS, Bhadada SK, Bhansali A, Rao C, Gupta R, Khandelwal N. Bone mineral metabolism and bone mineral density in alcohol related and idiopathic chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2014 Apr-Jun;35(2):107-12.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Prakash O, Nelson S. Alcohol and liver disease. *Ochsner J.* 2002 Fall;4(4):241-4.
- Pravdova E, Macho L, Fickova M. Alcohol intake modifies leptin, adiponectin and resistin serum levels and their mRNA expressions in adipose tissue of rats. *Endocr Regul.* 2009 Jul;43(3):117-25.
- Pravdova E., Fickova M. Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. *Endocr. Regul.* 2006;40:91–104.
- Pravdová E., Macho L., Hlaváčová N., Ficková M. Long-time alcohol intake modifies resistin secretion and expression of resistin gene in adipose tissue. *Gen. Physiol. Biophys.* 2007;26:221–229.
- Preedy VR, Adachi J, Peters TJ, Worrall S, Parkkila S, Niemela O, Asamo M, Ueno Y, Takeda K, Yamauchi M, Sakamoto K, Takagi M, Nakajima H, Toda G. Recent advances in the pathology of alcoholic myopathy. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001 May;25(5 Suppl ISBRA):54S-59S.
- Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, Ahmed S, Mantle D, Mullatti N, Rajendram R, Peters TJ. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol.* 2001 Nov;8(6):677-87.
- Preedy VR, Paice A, Mantle D, Dhillon AS, Palmer TN, Peters TJ. Alcoholic myopathy: biochemical mechanisms. *Drug Alcohol Depend.* 2001 Aug 1;63(3):199-205.
- Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, Katz B, Colman J, Jones P, Korman MG. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. *Gastroenterology.* 1993 Dec;105(6):1839-45.
- Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, Carbone F, Cassano S, Greco D, Qian K, Auvinen P, Calì G, Stallone G, Formisano L, La Cava A, Matarese G. Leptin-induced mTOR activation defines a specific molecular and Transcriptional signature controlling CD4+ effector T cell responses. *J Immunol.* 2012 Sep 15;189(6):2941-53.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest.* 2003 Jan;111(2):225-30.
- Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2009 Aug;50(2):638-44.
- Rao DN, Desai PB. Risk assessment of tobacco, alcohol and diet in cancers of base tongue and oral tongue--a case control study. *Indian J Cancer.* 1998 Jun;35(2):65-72.
- Raška I Jr, Rašková M, Zikán V, Škrha J. Body composition is associated with bone and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2017 Mar 31;66(1):99-111.
- Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio B, Schönau E. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int.* 1998 Dec;63(6):453-5.
- Razvodovsky YE. Contribution of alcohol in accident related mortality in Belarus: a time series approach. *J Inj Violence Res.* 2012 Jul;4(2):58-64.
- Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TM, Cundy TF. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women--a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Jul;75(1):45-51.
- Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Sep;75(3):779-82.
- Reinert DF, Allen JP. The alcohol use disorders identification test: an update of research findings. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Feb;31(2):185-99.
- Ren J., Davidoff A.J., Brown R.A. Acetaldehyde depresses shortening and intracellular Ca²⁺ transients in adult rat ventricular myocytes. *Cell. Mol. Biol.* 1997;43:825–834.
- Ren R.Z., Zhang X., Xu J., Zhang H.Q., Yu C.X., Cao M.F., Gao L., Guan Q.B., Zhao J.J. Chronic ethanol consumption increases the levels of chemerin in the serum and adipose tissue of humans and rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012;33:652–659.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Rhie YJ, Lee KH, Chung SC, Kim HS, Kim DH. Effects of body composition, leptin, and adiponectin on bone mineral density in prepubertal girls. *J Korean Med Sci.* 2010 Aug;25(8):1187-90.
- Riggio O, Andreoli A, Diana F, Fiore P, Meddi P, Lionetti R, Montagnese F, Merli M, Capocaccia L, De Lorenzo A. Whole body and regional body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in cirrhotic patients. *Eur J Clin Nutr.* 1997 Dec;51(12):810-4.
- Roerecke M, Rehm J. Ischemic heart disease mortality and morbidity rates in former drinkers: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2011 Feb 1;173(3):245-58.
- Röjdmarm S., Calissendorff J., Brismar K. Alcohol ingestion decreases both diurnal and nocturnal secretion of leptin in healthy individuals. *Clin. Endocrinol.* 2001;55:639–647.
- Rosen CJ. Bone: serotonin, leptin and the central control of bone remodeling. *Nat Rev Rheumatol.* 2009 Dec;5(12):657-8.
- Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes.* 2011;2011:495101.
- Roux C, Arabi A, Porcher R, Garnerio P. Serum leptin as a determinant of bone resorption in healthy postmenopausal women. *Bone.* 2003 Nov;33(5):847-52.
- Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of Serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res.* 2002 Oct;17(10):1896-903.
- Sakuma M, Endo N. Space flight/bedrest immobilization and Bone. Exercise training for osteoporosis. *Clin Calcium.* 2012 Dec;22(12):1903-7.
- Santolaria F, González-González G, González-Reimers E, Martínez-Riera A, Milena A, Rodríguez-Moreno F, González-García C. Effects of alcohol and liver cirrosis on the GH-IGF-I axis. *Alcohol Alcohol.* 1995 Nov;30(6):703-8
- Santolaria F, Pérez-Manzano JL, Milena A, González-Reimers E, Gómez-Rodríguez MA, Martínez-Riera A, Alemán-Valls MR, de la Vega-Prieto MJ. Nutritional assessment in alcoholic patients. Its relationship with alcoholic intake, feeding habits, organic complications and social problems. *Drug Alcohol Depend.* 2000 Jun 1;59(3):295-304.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Santolaria F, Castilla A, González-Reimers E, Pérez-Rodríguez JC, Rodríguez-González C, López-Peñalver A, De Miguel JE. Alcohol intake in a rural village: physical signs and biological markers predicting excessive consumption in apparently healthy people. *Alcohol*. 1997 Jan-Feb;14(1):9-19.
- Santolaria F., Pérez-Cejas A., Alemán M.R., González-Reimers E., Milena A., de la Vega M.J., Martínez-Riera A., Gómez-Rodríguez M.A. Low serum leptin levels and malnutrition in chronic alcohol misusers hospitalized by somatic complications. *Alcohol Alcohol*. 2003;38:60–66
- Santolaria F, González-Reimers E, Pérez-Manzano JL, Milena A, Gómez-Rodríguez MA, González-Díaz A, de la Vega MJ, Martínez-Riera A. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol*. 2000 Nov;22(3):147-57.
- Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, Attilia ML, Toppo L, D'Erasmus E, Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Prastaro A, Carnevale V, Minisola S. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. *J Endocrinol Invest*. 2008 Apr;31(4):321-6.
- Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, Attilia ML, Toppo L, D'Erasmus E, Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Prastaro A, Carnevale V, Minisola S. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. *J Endocrinol Invest*. 2008 Apr;31(4):321-6.
- Sarles H. Epidemiology and physiopathology of chronic pancreatitis and the role of the pancreatic stone protein. *Clin Gastroenterol*. 1984 Sep;13(3):895-912.
- Sato M, Takeda N, Sarui H, Takami R, Takami K, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K, Yasuda K. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5273-6.
- Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest*. 2004 Jul;114(2):224-31.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction*. 1993 Jun;88(6):791-804.
- Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, Nappi F, Di Somma C, Orio F, Colao A. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Feb 23.
- Saville PD. Change in bone mass with age and alcoholism. *J Bone Joint Am*. 1965. Apr 47: 492-9.
- Scheler M, Irmeler M, Lehr S, Hartwig S, Staiger H, Al-Hasani H, Beckers J, de Angelis MH, Häring HU, Weigert C. Cytokine response of primary human myotubes in an in vitro exercise model. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013 Oct 15;305(8):C877-86.
- Scherzer R, Shen W, Bacchetti P, Kotler D, Lewis CE, Shlipak MG, Punyanitya M, Heymsfield SB, Grunfeld C; Study of Fat Redistribution Metabolic Change in HIV Infection. Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging-measured adipose tissue depots in HIV-infected and control subjects. *Am J Clin Nutr*. 2008 Oct;88(4):1088-96.
- Schett G, Kiechl S, Bonora E, Redlich K, Woloszczuk W, Oberhollenzer F, Jocher J, Dorizzi R, Muggeo M, Smolen J, Willeit J. Serum leptin level and the risk of nontraumatic fracture. *Am J Med*. 2004 Dec 15;117(12):952-6.
- Schnitzler CM, Mesquita JM, Shires R. Cortical and trabecular bone microarchitecture and turnover in alcohol-induced chronic pancreatitis: a histomorphometric study. *J Bone Miner Metab*. 2010 Jul;28(4):456-67.
- Sebastian B.M., Roychowdhury S., Tang H., Hillian A.D., Feldstein A.E., Stahl G.L., Takahashi K., Nagy L.E. Identification of a cytochrome P4502E1/Bid/C1q-dependent axis mediating inflammation in adipose tissue after chronic ethanol feeding to mice. *J. Biol. Chem*. 2011;286:35989–35997.
- Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47 Suppl 4:iv2-8.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Mar;32(1):83-113.
- Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):1884-7.
- Shen Z., Liang X., Rogers C.Q., Rideout D., You M. Involvement of adiponectin-SIRT1-AMPK signaling in the protective action of rosiglitazone against alcoholic fatty liver in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010;298:G364–G374.
- Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, Heymsfield SB, Heshka S. Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume. *Am J Clin Nutr.* 2004 Aug;80(2):271-8.
- Shen WJ, Yu Z, Patel S, Jue D, Liu LF, Kraemer FB. Hormone-sensitive lipase modulates adipose metabolism through PPAR γ . *Biochim Biophys Acta.* 2011 Jan;1811(1):9-16
- Shetty GK, Matarese G, Magkos F, Moon HS, Liu X, Brennan AM, Mylvaganam G, Sykoutri D, Depaoli AM, Mantzoros CS. Leptin administration to overweight and obese subjects for 6 months increases free leptin concentrations but does not alter circulating hormones of the thyroid and IGF axes during weight loss induced by a mild hypocaloric diet. *Eur J Endocrinol.* 2011 Aug;165(2):249-54.
- Shinoda Y, Yamaguchi M, Ogata N, Akune T, Kubota N, Yamauchi T, Terauchi Y, Kadowaki T, Takeuchi Y, Fukumoto S, Ikeda T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways. *J Cell Biochem.* 2006 Sep 1;99(1):196-208.
- Sibonga JD, Spector ER, Johnston SL, Tarver WJ. Evaluating Bone Loss in ISS Astronauts. *Aerosp Med Hum Perform.* 2015 Dec;86(12 Suppl):A38-44.
- Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, Brinkoetter M, Chamberland JP, Chou S, Arampatzi KM, Gao C, Koniaris A, Mantzoros CS. Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism.* 2011 Sep;60(9):1211-21.
- Sierksma A., Patel H., Ouchi N., Kihara S., Funahashi T., Heine R.J., Grobbee D.E., Klufft C., Hendriks H.F. Effect of moderate alcohol consumption on

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

adiponectin, tumor necrosis factor- α , and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2004;27:184–189.

- Sierksma A, Sarkola T, Eriksson CJ, van der Gaag MS, Grobbee DE, Hendriks HF. Effect of moderate alcohol consumption on plasma dehydroepiandrosterone sulfate, testosterone, and estradiol levels in middle-aged men and postmenopausal women: a diet-controlled intervention study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 May;28(5):780-5.
- Siler S.Q., Neese R.A., Hellerstein M.K. De novo lipogenesis, lipid kinetics, and whole-body lipid balances in humans after acute alcohol consumption. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;70:928–936.
- Singal AK, Kamath PS, Gores GJ, Shah VH. Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Apr;12(4):555-64; quiz e31-2.
- Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jul; 43(1 Pt 1):1-16; quiz 16-8.
- Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, Lucas EA, Hanas JS, Lightfoot SA, Postier RG, Bronze MS, Brackett DJ. Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone*. 2006 Mar;38(3):378-86.
- Sommer I, Erkkilä AT, Järvinen R, Mursu J, Sirola J, Jurvelin JS, Kröger H, Tuppurainen M. Alcohol consumption and bone mineral density in elderly women. *Public Health Nutr*. 2013 Apr;16(4):704-12.
- Song Z., Zhou Z., Deaciuc I., Chen T., McClain C.J. Inhibition of adiponectin production by homocysteine: A potential mechanism for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2008;47:867–879.
- Sonko B.J., Prentice A.M., Murgatroyd P.R., Goldberg G.R., van de Ven M.L., Coward W.A. Effect of alcohol on postmeal fat storage. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994;59:619–625.
- Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. The term osteopenia and risk of fracture. *An Med Interna*. 2006 Apr;23(4):151-2.
- Souza-Smith F.M., Ford S.M., Simon L., Molina P.E. Repeated binge-like alcohol intoxication; depot specific adipose tissue immuno-metabolic dysregulation. *Shock*. 2017 Jan 25.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Spencer H, Kramer L. NIH Consensus Conference: osteoporosis. Factors contributing to osteoporosis. *J Nutr.* 1986 Feb;116(2):316-9.
- Stejskal D., Růžicka V., Fanfrdlová G., Kolár V., Bartek J. High adiponectin and TNF- α levels in moderate drinkers suffering from liver steatosis: Comparison with non drinkers suffering from similar hepatopathy. *Biomed. Papers.* 2005;149:93–99.
- Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol.* 2005 Feb;25(4):1569-75.
- Stepan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Enders GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD, Lazar MA. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jan 16;98(2):502-6.
- Stern J.H., Rutkowski J.M., Scherer P.E. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell Metab.* 2016;23:770–784.
- Stewart KJ, Deregis JR, Turner KL, Bacher AC, Sung J, Hees PS, Tayback M, Ouyang P. Fitness, fatness and activity as predictors of bone mineral density in older persons. *J Intern Med.* 2002 Nov;252(5):381-8.
- Stokić E, Kupusinac A, Tomic-Nagic D, Smiljenic D, Kovacev-Zaviscic B, Srdic-Galic B, Soskic S, Isenovic ER. Vitamin D and Dysfunctional Adipose Tissue in Obesity. *Angiology.* 2015 Aug;66(7):613-8.
- Strbák V., Benický J., Macho L., Jezová D., Nikodémová M. Four-week ethanol intake decreases food intake and body weight but does not affect plasma leptin, corticosterone, and insulin levels in pubertal rats. *Metabolism.* 1998;47:1269–1273.
- Suárez-Santamaría M, Santolaria F, Pérez-Ramírez A, Alemán-Valls MR, Martínez-Riera A, González-Reimers E, de la Vega MJ, Milena A. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur Cytokine Netw.* 2010 Mar;21(1):19-26.
- Sun X, Tang Y, Tan X, Li Q, Zhong W, Sun X, Jia W, McClain CJ, Zhou Z. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by rosiglitazone improves lipid

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

homeostasis at the adipose tissue-liver axis in ethanol-fed mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Mar 1;302(5):G548-57.

- Suter P.M., Schutz Y., Jequier E. The effect of ethanol on fat storage in healthy subjects. *N. Engl. J. Med*. 1992;326:983–987.
- Szkudelski T., Bialik I., Szkudelska K. Adipocyte lipolysis, hormonal and metabolic changes in ethanol-drinking rats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr*. 2004;88:251–258.
- Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res*. 1994 Oct;9(10):1591-5.
- Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1769-74.
- Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111:305-17.
- Tamai K, Semenov M, Kato Y, Spokony R, Liu C, Katsuyama Y, Hess F, Saint-Jeannet JP, He X. LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction. *Nature*. 2000 Sep 28;407(6803):530-5.
- Tamura T, Yoneda M, Yamane K, Nakanishi S, Nakashima R, Okubo M, Kohno N. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007 May;56(5):623-8.
- Tan X, Sun X, Li Q, Zhao Y, Zhong W, Sun X, Jia W, McClain CJ, Zhou Z. Leptin deficiency contributes to the pathogenesis of alcoholic fatty liver disease in mice. *Am J Pathol*. 2012 Oct;181(4):1279-86.
- Tanaka H, Barnes J, Liang CT. Effect of age on the expression of insulin-like growth factor-I, interleukin-6, and transforming growth factor-beta mRNAs in rat femurs following marrow ablation. *Bone*. 1996 May;18(5):473-8. Erratum in: *Bone* 1996 Aug;19(2):206.
- Tang H, Sebastian BM, Axhemi A, Chen X, Hillian AD, Jacobsen DW, Nagy LE. Ethanol-induced oxidative stress via the CYP2E1 pathway disrupts adiponectin secretion from adipocytes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Feb;36(2):214-22.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa MI. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med.* 2010 Jun;14(6B):1419-31.
- Tarquini B, Navari N, Perfetto F, Piluso A, Romano S, Tarquini R. Evidence for bone mass and body fat distribution relationship in postmenopausal obese women. *Arch Gerontol Geriatr.* 1997 Jan-Feb;24(1):15-21.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995 Dec 29;83(7):1263-71.
- Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol.* 2007 Feb;170(2):427-35.
- Tejera J, Santolaria F, González-Reimers E, Batista N, Jorge JA, Hernández-Nieto L. Alcoholic intake in a small rural village. *Alcohol Alcohol.* 1991;26(3):361-6.
- ten Dijke P, Krause C, de Gorter DJ, Löwik CW, van Bezooijen RL. Osteocyte-derived sclerostin inhibits bone formation: its role in bone morphogenetic protein and Wnt signaling. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 Feb;90 Suppl 1:31-5.
- Teschke R, Hasumura Y, Lieber CS. Hepatic microsomal alcohol-oxidizing system in normal and acatalasemic mice: its dissociation from the peroxidatic activity of catalase-H₂O₂. *Mol Pharmacol.* 1975 Nov;11(6):841-9.
- Thakur V., Pritchard M.T., McMullen M.R., Nagy L.E. Adiponectin normalizes LPS-stimulated TNF- α production by rat Kupffer cells after chronic ethanol feeding. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006;290:G998–G1007.
- Thamer C., Haap M., Fritsche A., Haering H., Stumvoll M. Relationship between moderate alcohol consumption and adiponectin and insulin sensitivity in a large heterogeneous population. *Diabetes Care.* 2004;27:1240.
- Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone.* 2001 Aug;29(2):114-20.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, Grøsvik K, Tamburstuen MV, Kjøbli E, Lyngstadaas SP, Reseland JE, Syversen U. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem.* 2006 Oct 15;99(3):824-34.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-55.
- Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Sep;45(3):633-45.
- Turner RT, Kidder LS, Kennedy A, Evans GL, Sibonga JD. Moderate alcohol consumption suppresses bone turnover in adult female rats. *J Bone Miner Res.* 2001 Mar;16(3):589-94.
- Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 Nov;24(11):1693-701.
- Ueland T, Frøland SS, Bollerslev J, Aukrust P. Increased levels of biochemical markers of bone turnover in relation to persistent immune activation in common variable immunodeficiency. *Eur J Clin Invest.* 2001 Jan;31(1):72-8.
- Urbano-Márquez A, Fernández-Solà J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle Nerve.* 2004 Dec;30(6):689-707.
- Vaidya A, Pojoga L, Underwood PC, Forman JP, Hopkins PN, Williams GH, Williams JS. The association of plasma resistin with dietary sodium manipulation, the renin-angiotensin-aldosterone system, and 25-hydroxyvitamin D3 in human hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Mar;74(3):294-9.
- van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D, Visser A, van der Horst G, Karperien M, Quax PH, Vrieling H, Papapoulos SE, ten Dijke P, Löwik CW. WNT but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res.* 2007 Jan;22(1):19-28.
- van Bezooijen RL, ten Dijke P, Papapoulos SE, Löwik CW. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005 Jun;16(3):319-27.
- Vettor R, De Pergola G, Pagano C, Englaro P, Laudadio E, Giorgino F, Blum WF, Giorgino R, Federspil G. Gender differences in serum leptin in obese people:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest.* 1997 Dec;27(12):1016-24.

- Victor, M, Adams, RA, Collins, GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related disorders due to alcoholism and malnutrition. F.A. Davis, Philadelphia, 1989.
- Voican C.S., Njiké-Nakseu M., Boujedidi H., Barri-Ova N., Bouchet-Delbos L., Agostini H., Maitre S., Prévot S., Cassard-Doulcier A.M., Naveau S., et al. Alcohol withdrawal alleviates adipose tissue inflammation in patients with alcoholic liver disease. *Liver Int.* 2015;35:967–978.
- Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Suominen H, Alén M, Cheng S. Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Mar;16(3):700-5.
- Vondracek SF, Voelkel NF, McDermott MT, Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:267-77.
- Wahl EC, Aronson J, Liu L, Skinner RA, Ronis MJ, Lumpkin CK Jr. Distraction osteogenesis in TNF receptor 1 deficient mice is protected from chronic ethanol exposure. *Alcohol.* 2012 Mar;46(2):133-8.
- Wang M, Gao M, Liao J, Qi Y, Du X, Wang Y, Li L, Liu G, Yang H. Adipose tissue deficiency results in severe hyperlipidemia and atherosclerosis in the low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Biochim Biophys Acta.* 2016 May;1861(5):410-8.
- Wang M., Zhang X.J., Feng K., He C., Li P., Hu Y.J., Su H., Wan J.B. Dietary α -linolenic acid-rich flaxseed oil prevents against alcoholic hepatic steatosis *via* ameliorating lipid homeostasis at adipose tissue-liver axis in mice. *Sci. Rep.* 2016;6:26826.
- Wang T, Liu Q, Tjihioe W, Zhao J, Lu A, Zhang G, Tan R, Zhou M, Xu J, Feng H. Therapeutic potential and outlook of alternative medicine for osteoporosis. *Curr Drug Targets.* 2017 Mar 21.
- Wannamethee S.G., Tchernova J., Whincup P., Lowe G.D., Kelly A., Rumley A., Wallace A.M., Sattar N. Plasma leptin: Associations with metabolic,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007;191:418–426.

- Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obes Rev*. 2006 Aug;7(3):239-50.
- Wei X, Shi X, Zhong W, Zhao Y, Tang Y, Sun W, Yin X, Bogdanov B, Kim S, McClain C, Zhou Z, Zhang X. Chronic alcohol exposure disturbs lipid homeostasis at the adipose tissue-liver axis in mice: analysis of triacylglycerols using high-resolution mass spectrometry in combination with in vivo metabolite deuterium labeling. *PLoS One*. 2013;8(2):e55382.
- Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):561-5.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 1998 Jul 15;102(2):274-82.
- Weinstein RS, Underwood JL, Hutson MS, DeLuca HF. Bone histomorphometry in vitamin D-deficient rats infused with calcium and phosphorus. *Am J Physiol*. 1984 Jun;246(6 Pt 1):E499-505.
- Weivoda MM, Youssef SJ, Oursler MJ. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. *Bone*. 2017 Mar;96:45-50.
- Wezeman FH, Emanuele MA, Moskal SF, Steiner J, Lapaglia N. Alendronate administration and skeletal response during chronic alcohol intake in the adolescent male rat. *J Bone Miner Res*. 2000 Oct;15(10):2033-41.
- Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, Mathurin P, Pruvot FR, Cortet B. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine*. 2011 Jul;78(4):387-91.
- Wilkes J.J., DeForrest L.L., Nagy L.E. Chronic ethanol feeding in a high-fat diet decreases insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *Am. J. Physiol*. 1996;271:E477–E484.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Wilkes JJ, Nagy LE. Chronic ethanol feeding impairs glucose tolerance but does not produce skeletal muscle insulin resistance in rat epitrochlearis muscle. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996 Sep;20(6):1016-22.
- Williams BO, Insogna KL. Where Wnts went: the exploding field of Lrp5 and Lrp6 signaling in bone. *J Bone Miner Res.* 2009 Feb;24(2):171-8.
- Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, Shpektor D, Jonas M, Kovacevich BR, Staehling-Hampton K, Appleby M, Brunkow ME, Latham JA. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J.* 2003 Dec 1;22(23):6267-76.
- Woollett LA, Baldner-Shank GL, Aprahamian S, Engen RL, Beitz DC. Adaptation of lipogenesis and lipolysis to dietary ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1987 Aug;11(4):336-9.
- Xu A., Wang Y., Keshaw H., Xu L.Y., Lam K.S., Cooper G.J. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J. Clin. Investig.* 2003;112:91–100.
- Yamada N, Niwa S, Tsujimura T, Iwasaki T, Sugihara A, Futani H, Hayashi S, Okamura H, Akedo H, Terada N. Interleukin-18 and interleukin-12 synergistically inhibit osteoclastic bone-resorbing activity. *Bone.* 2002 Jun;30(6):901-8.
- Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene with bone mineral density. *Matrix Biol.* 2002 Aug;21(5):389-92.
- Yamaguchi M. Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. *Mol Cell Biochem.* 2010 May;338(1-2):241-54.
- Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, Ozuru R, Sugishita T, Chihara K. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Sep;55(3):341-7.
- Yki-Järvinen H, Nikkilä EA. Ethanol decreases glucose utilization in healthy man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Nov;61(5):941-5.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Yki-Järvinen H., Koivisto V.A., Ylikahri R., Taskinen M.R. Acute effects of ethanol and acetate on glucose kinetics in normal subjects. *Am. J. Physiol.* 1988;254:E175–E180.
- Yu H.C., Li S.Y., Cao M.F., Jiang X.Y., Feng L., Zhao J.J., Gao L. Effects of chronic ethanol consumption on levels of adipokines in visceral adipose tissues and sera of rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010;31:461–469.
- Yu L1, Boyle PA2, Wilson RS2, Levine SR2, Schneider JA2, Bennett DA2. Purpose in life and cerebral infarcts in community-dwelling older people. *Stroke.* 2015 Apr;46(4):1071-6.
- Zhang H, Xie H, Zhao Q, Xie GQ, Wu XP, Liao EY, Luo XH. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women. *J Endocrinol Invest.* 2010 Nov;33(10):707-11.
- Zhang W, Zhong W, Sun X, Sun Q, Tan X, Li Q, Sun X, Zhou Z. Visceral white adipose tissue is susceptible to alcohol-induced lipodystrophy in rats: role of acetaldehyde. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015 Mar;39(3):416-23.
- Zhang P, Qiang X, Zhang M, Ma D, Zhao Z, Zhou C, Liu X, Li R, Chen H, Zhang Y. Demethyleneberberine, a natural mitochondria-targeted antioxidant, inhibits mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and steatosis in alcoholic liver disease mouse model. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015 Jan;352(1):139-47.
- Zhao C, Liu Y, Xiao J, Liu L, Chen S, Mohammadi M, McClain CJ, Li X, Feng W. FGF21 mediates alcohol-induced adipose tissue lipolysis by activation of systemic release of catecholamine in mice. *J Lipid Res.* 2015 Aug;56(8):1481-91.
- Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1640-6.
- Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G, Bjelke E, Schuman LM, Silverman DT, Wacholder S, Co-Chien HT, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 1993 Sep;4(5):477-82.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39

- Zhong W, Zhao Y, Tang Y, Wei X, Shi X, Sun W, Sun X, Yin X, Sun X, Kim S, McClain CJ, Zhang X, Zhou Z. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Am J Pathol.* 2012 Mar;180(3):998-1007.
- Zhong W., Zhao Y., Sun X., Song Z., McClain C.J., Zhou Z. Dietary zinc deficiency exaggerates ethanol-induced liver injury in mice: Involvement of intrahepatic and extrahepatic factors. *PLoS ONE.* 2013;8:e76522.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 917557

Código de verificación: F4kl5eYe

Firmado por:	Fecha:
PATRICIA CABRERA GARCIA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 19:47:53
CARLOS EMILIO GONZALEZ REIMERS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/05/2017 21:14:55
MARIA CANDELARIA MARTIN GONZALEZ UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	31/05/2017 18:47:51
ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	05/06/2017 14:21:39