

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 1

1. Trabecular and cortical bone health in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer treatment: the B-ABLE prospective cohort study

Nogués X^{1,3}, Rodríguez R¹, Winzenrieth R⁴, Humbert L⁴, Pineda-Moncusí M¹, Servitja S¹, García-Giralt N¹, Martos T¹, Tusquets I¹, Martínez-García M¹, Rodríguez-Morera J³, Díez-Pérez A^{1,3}, Albanell J²
 1 IMIM (Hospital del Mar Research Institute). Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), Barcelona. Spain; 2 Cancer Research Program. IMIM (Hospital del Mar Research Institute). Medical Oncology Department, Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. Spain; 3 Internal Medicine Department. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. Spain; 4 Galgo Medical SL. Barcelona. Spain

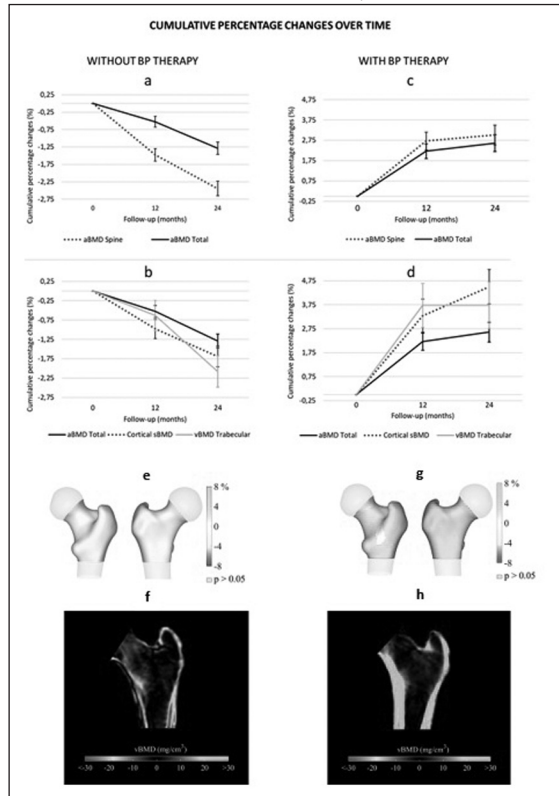
Introduction: Aromatase inhibitor (AI) therapy is critical for early breast cancer (EBC) management, yet, it induces muscle weakness and a bone impairment. The aim of the present study is to evaluate the effects of AI on bone health in a prospective cohort (B-ABLE) of women suffering from EBC after 24 months of treatment.

Methods: Details on the B-ABLE study methods have been published previously (Servitja and al., The Breast, 2011). From 2006 to 2017, 837 consecutive women with EBC, about to start adjuvant AI therapy with and without bisphosphonates (BP and BP- respectively) protective treatment have been recruited in the cohort. All participants had a DXA exploration (QDR4500, Hologic, USA) at spine and non-dominant femur before AI initiation and each year thereafter. A software (3DSHAPER® v2.8, Galgo Medical, Spain) was used to derive subject-specific 3D models from the hip DXA scans and compute the trabecular volumetric BMD (Trabecular vBMD) and the cortical surface BMD (Cortical sBMD).

Results: Ultimately, 464 postmenopausal women were deemed eligible for the study. Among them, 21% received BP protective treatment. After 24 months of AI, BP- subjects exhibited a decrease at both spine (-2.4%) and at total femur (-1.3%) considering areal bone mineral density (aBMD) (Figure 1a&b). BP subjects exhibited an increase (+3% at spine and +2.6% at total femur, Figure 1 c&d). 3D measurements showed similar bone impairment at both cortical and trabecular compartments in BP- (-1.7% for Cortical sBMD and -2.1% for Trabecular vBMD, figure 1e&f). The decrease in trabecular vBMD was 3 times higher in the second year, compared to the first year. In BP, both Cortical sBMD and Trabecular vBMD increased (+4.5% and +3.7% respectively, figure 1g&h). Interestingly, after 12 months, Trabecular vBMD reached a plateau while Cortical sBMD continued to increase.

Conclusion: As expected, AI impaired both trabecular and cortical compartments in BP- subjects while BP compensate for the deleterious AI effects. Consistently with aBMD at spine, BP- had a more marked decrease of the trabecular compartment at femur. Interestingly, 3D analysis showed that BP protective treatment

Figure. Top, cumulative changes in % after 12 and 24 months of follow-up in subjects treated with AI with and without BP protective treatment. Bottom, 3D distribution of the differences (in %) observed in Cortical sBMD after 24 months of AI. Increases are presented in blue-green colour while decreases are presented in yellow-red colours. And, distribution of the average changes in vBMD observed after 24 months of AI in both trabecular and cortical bone in the mind coronal between controls and GCs subjects



stops to overcome the negative effect of AI on trabecular bone after 12 months, suggesting a possible decrease of the trabecular bone after 24 months of AI. The use of DXA-based 3D analysis methods of the cortical and trabecular bone could potentially improve therapeutically decision for patients under AI.

2. Un segundo curso tratamiento con romosozumab tras 12 meses de placebo demuestra una eficacia similar sobre la DMO comparada con el tratamiento inicial con romosozumab.

Kendler DL¹, Bone HG², Massari F³, Gielen E⁴, Palacios S⁵, Maddox J⁶, Yan C⁷, Libanati C⁸, Yue S⁸, Graue A⁸
 1 University of British Columbia. Vancouver. BC. Canada; 2 Michigan Bone and Mineral Clinic. Detroit. MI. EE.UU.; 3 Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires. Argentina; 4 UZ Leuven. Leuven. Belgium; 5 Instituto Palacios. Madrid. Spain; 6 Amgen Inc. Thousand Oaks. CA; 7 Amgen Ltd. Cambridge. UK; 8 UCB Pharma. Brussels. Belgium

Introducción: Romosozumab (Romo) tiene un efecto dual con incremento en formación y disminución de resorción ósea, se asocia con reducción del riesgo de fractura vertebral y clínica en 12 meses (m)¹. Aquí resultados de 12 m de retratamiento (RT) con Romo en ptes inicialmente tratados con Romo seguidos de placebo (PBO) o denosumab (DMAB).

Métodos: Mujeres postmenopáusicas con T-score ≤-2,0 y ≥-3,5 en columna lumbar (LS), cadera total (TH) o cuello femoral (FN) se incluyeron en un ensayo Fase 2². 139 ptes se incluyeron en la fase de 12 m de RT con Romo 210 mg al mes a los 36 m tras aleatorizarse a varias dosis de Romo desde basal (BL) a mes 24, seguido por PBO o DMAB (de los 24 a los 36 m). Presentamos resultados del RT del grupo que inicialmente se randomizó a Romo 210 mg al mes (n=35).

Resultados: RT con Romo tras PBO incrementó DMO en LS, TH y FN similar al del tto inicial con Romo. DMO aumentó un 12,7%

del mes 36 al 48 (12,0% BL -12 m; 17,6% BL-48 m) en LS, 5,8% (5,5% BL-12 m; 7,1% BL- 48 m) en TH y 6,3% (5,4% BL-12 m; 8,6% BL-48 m) en FN. En los ptes tratados con Romo seguidos de DMAB durante 12 m y retratados con Romo DMO aumentó un 2,8% entre los meses 36-48 (12,6% BL-12 m; 22,1% BL -48 m) en LS, mientras que no hubo aumentos en DMO en TH (7,3% BL-36 m y BL-48 m) o FN (6,3% BL-36 m; 6,7% BL-48) en RT. El patrón de biomarcadores de formación (P1NP) y resorción ósea (CTX) fue similar en los ptes retratados con Romo tras PBO al que presentaron los que recibieron Romo en los primeros 12 m. En ptes que recibieron DMAB los niveles reducidos de ambos P1NP y CTX aumentaron gradualmente tras RT con Romo a 52,1% y 16,5%, respectivamente, a los 48 m desde BL. El perfil de seguridad del RT con Romo fue consistente con el perfil de tto con Romo de BL al mes 24. De los 140 ptes expuestos inicialmente a Romo, 2 ptes con anticuerpos negativos desarrollaron anticuerpos contra el fármaco, ninguno con actividad neutralizante, 6 ptes tuvieron anticuerpos neutralizantes al inicio del RT, 1 pte continuó positivo al final del RT.

Conclusión: Tras 12 m libre de tto, RT con Romo aumentó DMO en columna lumbar y cadera de forma similar al tto inicial con Romo. RT con Romo después de DMAB resultó en un aumento de DMO en columna lumbar y mantenimiento de DMO en cadera. Los hallazgos de seguridad fueron similares a los observados en el tto inicial con Romo.

1- Cosman F, et al. N Engl J Med. 2016;375:1532-43; 2- McClung MR, et al. N Engl J Med. 2014;370:412-20.

3. El flavonoide fletina inhibe la adipogénesis y la expresión de RANKL en preadipocitos derivados de células estromales mesenquimales de médula ósea. Agente anti-resortivo óseo potencial en el envejecimiento
Casado Díaz A, Rabaneda Garrido C, Rodríguez Ramos A, Quesada Gómez JM
CIBERFES. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMBIC). UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía - Universidad de Córdoba. Córdoba

Introducción: La fletina es una dihidrochalcona, un tipo de fenol flavonoide natural, cuyo precursor se encuentra en la naturaleza predominantemente en manzanos, (especialmente en hojas, corteza y manzanas verdes), albaricoque, etc. Es una molécula versátil, con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anti-envejecimiento. Es un inhibidor competitivo del co-transportador renal sodio-glucosa tipos 1 y 2 (SGLT 1 y 2) y GLUT-2. Recientemente se ha descrito su actividad sobre hueso, demostrándose que inhibe la formación y, por tanto, la resorción ósea. Con el envejecimiento, en médula ósea se produce un aumento de tejido adiposo, asociado a la disminución de la masa ósea, como consecuencia de que las células estromales mesenquimales de médula ósea (MSC) se diferencian en mayor medida hacia adipocitos, en lugar de osteoblastos. En ese tejido adiposo, se han detectado pre-adipocitos que expresan receptor activador

para el factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) y que por lo tanto van a favorecer la resorción ósea, asociado al envejecimiento.

Objetivo: Evaluar si la fletina puede afectar a la diferenciación adipogénica de MSC de médula ósea y profundizar en los mecanismos anti-resortivos.

Material y métodos: Cultivos de MSC han sido inducidos a diferenciarse a adipocitos en presencia o ausencia de fletina 1, 10 y 20 μ M (cedida gentilmente por Ferrer-Interquim, Barcelona). A los 6 y 13 días se ha estudiado la expresión de marcadores adipogénicos y de genes codificantes de osteoprotegerina (OPG) y RANKL mediante QRT-PCR.

Resultados: En MSC inducidas a formar adipocitos confirmamos la presencia de pre-adipocitos. Concentraciones de fletina por encima de 1 μ M inhiben significativamente la adipogénesis en MSC inducidas a formar adipocitos, a la vez que disminuyen de forma significativa la expresión de RANKL y aumentan la relación OPG/RANKL en pre-adipocitos.

Conclusiones: La fletina puede tener un papel dual en el envejecimiento por su efecto antiadipogénico, en médula ósea y como agente anti-resortivo dirigido a inhibir la diferenciación de osteoclastos y a la resorción ósea dependiente de RANKL/osteoprotegerina como la osteoporosis y en otras enfermedades esqueléticas relacionadas con el sistema OPG/RANKL.

4. Efecto de PTH y Klotho sobre la regulación de la vía de Wnt en presencia de medio calcificante en osteoblastos

Martín Virgala J, Naves Díaz M, Martínez Arias L, Cannata Andía JB, Carrillo López N
Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo. RedinREN del ISCIII. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo

Introducción: Tanto PTH como Klotho (proteína anti-envejecimiento) están implicados en la regulación del remodelado óseo. Parte de su acción implicaría a la vía Wnt/beta catenina, eje fundamental de la formación ósea.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de PTH y Klotho de forma aislada o combinados sobre la regulación de la vía de Wnt a nivel óseo en ausencia o presencia de condiciones calcificantes.

Métodos: Se realizó un estudio *in vitro* en células preosteoblásticas (UMR 106-01) cultivadas durante 48 horas con dosis moderadas de PTH 10-8M y/o Klotho soluble 50 ng/mL en ausencia (medio control, 1mM Ca y 1 mM P) o presencia (CaP, 2mM Ca y 3 mM P) de condiciones calcificantes. Se analizó la expresión génica de algunos inhibidores de la vía de Wnt (Sost, Dkk1 y Sfrp4) y la relación proteica del *ratio* beta catenina fosforilada/beta catenina total indicativa del grado de activación de la vía (*ratio* <1 o vía activa, *ratio* >1 o vía inactiva).

Resultados: En ausencia de medio calcificante, la adición de PTH y/o Klotho mantuvo activa la vía de Wnt. La exposición a PTH 10-8M bajo condiciones calcificantes, provocó un descenso significativo en la expresión génica de Sost (64%) y un incremento en la expresión génica de Sfrp4 (266%), suficiente para inactivar la vía de Wnt (beta catenina fosforilada/beta catenina total >3). La exposición a Klotho 50 ng/mL bajo condiciones calcificantes también provocó descensos (aunque menores) en la expresión génica de Sost (36%) y aumentos en la de Sfrp4 (257%), insuficientes para inactivar la vía Wnt/beta catenina (beta catenina fosforilada/beta catenina total <0,25).

Con las mismas condiciones calcificantes, la exposición combinada de PTH y Klotho potenció tanto el descenso en la expresión génica de Sost (84%), como el aumento en la expresión génica de Sfrp4 (1.500%), inactivando la vía Wnt (beta catenina fosforilada/beta catenina total >4). Si la inactivación de la vía de Wnt con PTH o PTH+Klotho en presencia de medio calcificante es consecuencia de inhibidores no analizados, de ligandos de Wnt o de otros factores es algo que deberá ser clarificado con mayor precisión.

Conclusiones: En presencia de medio calcificante, la PTH sola, pero especialmente combinada con Klotho inactivó la vía de Wnt a través de incrementos en la expresión de Sfrp4 que fueron capaces de actuar pese al descenso de Sost. La adición de Klotho aislado no mostró efecto inhibitorio de la vía de Wnt/beta catenina.

5. Estudio de la densidad mineral ósea volumétrica en la cohorte Camargo: diferencias relacionadas con la edad y sexo

Valero C, Olmos JM, Castillo J, Hernández JL, Martínez J, González Macías J
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Santander

Introducción: Comparar la densidad mineral ósea (DMO) de mujeres con la de varones plantea problemas de interpretación si la medición se realiza solo en función del área (DMO bidimensional, en g/cm²), ya que la medida se ve influida por el tamaño del hueso. El análisis de la DMO volumétrica (DMOv, en g/cm³) evita este problema, ya que corresponde al auténtico concepto de densidad (masa/volumen).

Objetivos: En este estudio describimos la DMOv (g/cm³), calculada mediante métodos de modelado 3D a partir de la DXA, en la población de una cohorte, y analizamos diferencias relacionadas con la edad y sexo.

Material y métodos: Estudiamos 2.757 personas (65% mujeres) integrantes de la cohorte de Camargo (Cantabria). En el momento de su incorporación a la misma se determinó la DMO en g/cm² (bidimensional) en cadera (cuello de fémur y cadera total), mediante DXA (Hologic QDR 4500). Se analizó la DMOv con software 3D-Shaper (versión 2.7; Galgo Medical, Barcelona) en fémur proximal (componentes trabecular e integral). Los participantes se estratificaron según sexo y edad (<59 años, 60-69 años, 70-79 años y >80 años).

Resultados: Los resultados se muestran en la Tabla. Considerada toda la población en conjunto, los valores de DMO, tanto bidimensional como volumétrica, son inferiores en las mujeres que en los varones, siendo la diferencia entre los dos sexos mayor en las determinaciones bidimensionales que en las volumétricas

(11,4% en CF, 13,3% en CT, 6,4% en el compartimento trabecular, 2,2% en el compartimento integral). Tras estratificar por grupos de edad se observa que el comportamiento de los tipos de DMO es diferente por debajo y por encima de los 60 años. Por debajo (n=1.098) la DMO bidimensional es menor en las mujeres (n=799) que en los varones (n=299) tanto en CF (0,758 [0,114] g/cm² vs. 0,833 [0,117] g/cm²; p<0,001) como en CT (0,878 [0,117] g/cm² vs. 0,990 [0,119] g/cm²; p<0,001), pero la DMOv es igual en ambos sexos, tanto en el compartimento integral (330 [58] mg/cm³ en mujeres y 326 [51] mg/cm³ en varones; p=0,35), como en el trabecular (190 [41] mg/cm³ en mujeres y 195 [39] mg/cm³ en varones; p=0,10). En cambio, por encima de los 60 años las mujeres y varones, respecto a los varones, menor DMO bidimensional y volumétrica.

	Total	Mujeres N=1.791	Varones N=962	P
Edad (años)	63,8 (9,7)	63,1 (10,0)	65,0 (8,8)	<0,001
DMO CF g/cm ²	0,759 (0,127)	0,725 (0,118)	0,819 (0,121)	<0,001
DMO CT g/cm ²	0,896 (0,141)	0,849 (0,126)	0,979 (0,127)	<0,001
DMOv trabecular mg/cm ³	178 (43)	174 (43)	186 (41)	<0,001
DMOv trabecular mg/cm ³	313 (59)	310 (61)	317 (54)	0,002

Conclusiones: De nuestros resultados se concluye que, aunque la densidad bidimensional es inferior en las mujeres que en los varones a todas las edades, la volumétrica solo comienza a serlo a partir de los 59 años.

6. Estudio de los niveles de vitamina D en mujeres con cáncer de mama comparados con mujeres sanas en población mediterránea

Pineda-Moncusí M¹, García-Pérez MA², Aymar I^{1,3}, Servitja S¹, Tusquets I¹, Díez-Pérez A^{1,3}, Cano A¹, García-Giralt N¹, Nogués X^{1,3}

1 IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES). Barcelona; 2 Departamento de Genética e Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Universidad de Valencia. Valencia; 3 Departamento de Medicina Interna. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona; 4 Departamento de Oncología Médica. IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Barcelona; 5 Departamento de Pediatría. Obstetricia y Ginecología e Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Universidad de Valencia. Valencia

Introducción: La vitamina D se ha asociado a la mejora de la supervivencia en cáncer de mama (CM) y a la prevención de efectos musculoesqueléticos derivados del uso de inhibidores de la aromatasa.

Objetivo: Evaluar los niveles de vitamina D en pacientes postmenopáusicas con CM en estadio temprano comparado con una población de mujeres postmenopáusicas sanas de la misma región del Mediterráneo.

Material y método: Se recogieron datos de 691 mujeres postmenopáusicas con CM con receptores hormonales positivos, recientemente intervenidas (CM-Reciente) o después de un mínimo de 2 años desde la intervención (CM-Posterior), en la cohorte B-ABLE. Se estratificaron según si habían recibido quimioterapia (QT- y QT+). Los niveles séricos de 25(OH)D (VitD) fueron categorizados como óptimos (≥ 30 ng/ml), insuficientes (< 30 ng/ml y

≥ 10 ng/ml), o deficientes (< 10 ng/ml). Se compararon los niveles de VitD de las pacientes con los niveles de 294 mujeres sanas (no-CM) mediante una regresión lineal, estimando los β -coeficientes de cada grupo y usando el grupo no-CM como referencia. El análisis se ajustó por edad, índice de masa corporal, y estación de extracción de la VitD.

Resultados: Los niveles de VitD fueron deficientes en el 23,7% de las pacientes CM-Reciente, 17,7% en las CM-Posterior y 1,4% de las mujeres no-CM. Sin embargo, se observó que la mayoría de las mujeres mostraban niveles de VitD insuficientes sin importar el grupo de estudio. Las pacientes CM-Reciente y CM-Posterior mostraron niveles de VitD inferiores a las participantes no-CM (β -coeficientes ajustados: -4,84 [IC 95%: -6,56 a -3,12] y -2,05 [IC 95%: -4,96 a -0,14], respectivamente).

Dentro de las pacientes con CM, los niveles de VitD más bajos se encontraron en las pacientes CM-Reciente con quimioterapia (QT+) ($p < 0,001$), mientras que no se observaron diferencias entre los grupos CM-Reciente (QT-), CM-Posterior (QT-) y CM-Posterior (QT+). De este modo, considerando solo las pacientes con quimioterapia, aquellas que acababan de finalizar el tratamiento [grupo CM-Reciente (QT+)] mostraron valores de VitD significativamente menores que las pacientes con un mínimo de 2 años desde la QT [grupo CM-Posterior (QT+)] ($p < 0,0001$).

Conclusiones: Se ha detectado una reducción severa de los niveles de VitD en las pacientes con cáncer de mama, en especial inmediatamente después del tratamiento con quimioterapia. Estos niveles parecen recuperarse parcialmente después de 2 años, pero seguirían siendo menores que la población sana.

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 2

1. Obesidad infantil y riesgo de fractura: estudio de cohorte con 466.000 niños y hasta 11 años de seguimiento

Martínez-Laguna D^{1,2,3}, Poveda JL^{2,3}, Reyes C^{2,3}, Bont J de¹, Carbonell-Abella C^{1,2,3}, Duarte-Salles T¹, Prieto-Alhambra D^{2,3,5}

1 Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut; 2 Grupo de Investigación GREMPAL. IDIAP Jordi Gol. Universitat Autònoma de Barcelona; 3 CIBER Fragilidad y Envejecimiento; 4 IDIAP Jordi Gol, Universitat Autònoma de Barcelona; 5 Nuffield Department of Orthopaedics. Rheumatology and Musculoskeletal Sciences. University of Oxford. UK

Introducción: A medida que la obesidad infantil aumenta en nuestra población, existe un interés creciente en el impacto que ésta tiene sobre la salud ósea.

Objetivo: Analizar si existe una asociación entre el índice de masa corporal (IMC) infantil y el riesgo de fractura.

Material y método: Estudio de cohorte prospectiva. Se seleccionaron todos los niños con una medición válida de IMC en atención primaria a la edad de 4 años (± 6 meses) entre 2001 y 2013 en la base de datos SIDAP, que contiene información clínica anonimizada de más de 5,5 millones de pacientes de Catalunya. Los sujetos fueron seguidos hasta la edad de 15 años, la pérdida de seguimiento, la defunción o hasta la finalización del estudio (31/12/2016).

Las fracturas se definieron utilizando códigos CIE-10 y se calculó la incidencia acumulada (IC) infantil (edad 4 a 15 años) por loca-

lización anatómica. Se estratificó por categoría de IMC (según clasificación de la OMS 2007). Mediante modelos de regresión de Cox se estimó el estimó el *hazard ratio* (HR) e intervalos de confianza 95% [95%IC], según el IMC.

Resultados: De 466.997 niños incluidos, 9.250 (2,0%) eran obesos, 26.526 (5,7%) tenían sobrepeso y 540 (0,1%) tenían bajo peso. Se identificaron 20.878 fracturas incidentes. La IC de fractura de extremidad superior en niños con obesidad fue de 76,1 por 10.000 [IC 95% 58,4-81,1] y de 62,1 [59,8-63,4] en niños con normopeso. La IC de fractura de extremidad inferior fue 28,7 por 10.000 [18,0-34,1] en la obesidad y 15,1 [13,9-15,7] en normopeso.

Considerando el IMC como una variable continua, los HR ajustados fueron de 1,05 [1,03-1,06] por cada aumento de 1 desviación estándar para fracturas de antebrazo; 1,08 [1,05-1,12] para fracturas de mano; 1,14 [1,09-1,20] para fracturas de tobillo y 1,15 [1,10-1,19] para fracturas de pie. Según las categorías de la OMS, los niños con obesidad tenían un HR ajustado de 1,14 [1,0-1,29] para fracturas de antebrazo; 1,37 [1,14-1,66] para fracturas de mano; 1,66 [1,32-2,10] para fracturas de pie y 1,81 [1,37-2,37] para fracturas de tobillo. El ajuste adicional por el peso al nacer (disponible en 310.751 niños) no afectó estas estimaciones.

Conclusiones: La obesidad infantil se asocia a un mayor riesgo de fracturas de antebrazo, mano, tobillo y pie. El efecto del aumento del IMC sobre el riesgo de fractura en adultos parece observarse también en la población infantil.