



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“Asociación del incremento del grosor de la íntima media de la
arteria carótida en pacientes con diagnóstico de osteoporosis”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA

DRA. EUNICE ZAVALA CHAPARRO

ASESORA DE TESIS

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN

CIUDAD DE MÉXICO

Julio, 2018.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

**DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN
JEFE DE SERVICIO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
ASESORA DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO**

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA
ASESOR METODOLÓGICO
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO**

**Estudio aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez de México con el
registro HJM 0338/17R**

AGRADECIMIENTOS:

A Dios que a través de mi familia me ha mostrado su amor infinito.

A mi maestra Dra. Imelda Hernández Marín, por su pasión y entrega.

Por confiar y creer en mi.

Por impulsarme a ser mejor profesionalista y ser humano.

DEDICATORIA:

A mis padres quienes lo han dado todo, de quienes aprendí la mejor combinación entre humildad, entrega, fe, fuerza, trabajo y dedicación. A mi padre, el mejor médico y ser humano sobre la faz de la tierra, de quién aprendí el amor y respeto hacia la medicina y los pacientes. A mi madre que sin dudar es la pieza fundamental para escalar cada peldaño, con dignidad, fuerza y sabiduría.

A mi hermano: M. Pedro Zavala Chaparro por enseñarme a perseverar, soñar, creer y trabajar por los sueños.

A Enrique , Aranza, Cecilia y Xavier por permitirme ser mejor día con día y estar siempre presentes.

A la familia que yo escogí: Berenice, Faride, Mónica y Melissa por ser pacientes y estar cerca del corazón siempre.

A Edgar por caminar conmigo, desvelarte y esforzarte día con día para permitirme brillar.

A mis compañeros y ahora amigos: Jhonatán, Anabel y Georgina por creer en mi y darme un poco de lo mucho que ya son.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. MARCO TEORICO.	2
2.1. OSTEOPOROSIS DEFINICIÓN.	2
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	2
2.3. EMBRIOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DEL HUESO	3
2.4. FISIOPATOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS	6
2.5. EMBRIOLOGIA Y FISIOLOGIA VASCULAR	8
2.5.1. ATEROESCLEROSIS	9
2.5.2. CALCIFICACION VASCULAR	11
2.5.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	12
2.5.4. RELACION ENTRE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	13
2.5.5. FACTORES DE RIESGO COMPARTIDO	14
2.5.6. VIAS MOLECULARES COMPARTIDAS Y PROCESOS SIMILARES DE MINERALIZACION	15
OSEA Y VASCULAR.	15
2.5.7. DEFICIENCIA DE ESTROGENOS EN LA RELACION DE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD	19
CARDIOVASCULAR	19
2.6. EVIDENCIA DE LA RELACIÓN DE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	20
2.6.1. EVALUACION DE LA ATEROSCLEROSIS	23

2.7. RELACION DE OSTEOPOROSIS CON EL PERFIL LIPÍDICO	25
2.8. TRATAMIENTO CON ESTATINAS Y EL IMPACTO EN LA ATEROSCLEROSIS	25
3. METODOLOGÍA	28
3.1. OBJETIVO GENERAL	28
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	29
3.2.1. Conocer el grado de severidad del engrosamiento de la íntima media de las arterias carótidas en pacientes con osteoporosis.	29
3.2.2. Conocer la frecuencia de presentación de placa de ateroma y su calcificación en pacientes con osteoporosis	29
3.2.3. Conocer la frecuencia de calcificación de arterias carótidas en pacientes con osteoporosis	29
3.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
3.4. JUSTIFICACION	30
3.5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
3.6. HIPOTESIS	31
3.7. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	31
3.8. MATERIAL Y METODOS	31
3.9. MUESTRA	32
3.10. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL GRUPO DE ESTUDIO	33

3.10.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33
3.10.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	33
3.10.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	33
3.11. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL GRUPO CONTROL	34
3.11.1. CRITERIOS DE INCLUSION	34
3.11.2. CRITERIOS DE EXCLUSION	34
3.11.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	34
4. ANALISIS ESTADÍSTICO	35
4.1. Análisis descriptivo	35
5. RESULTADOS	35
6. DISCUSIÓN	40
7. CONCLUSIONES	41
8. BIBLIOGRAFIA	49

1. RESUMEN

Objetivo: Identificar la asociación del incremento del grosor de íntima media de las arterias carótidas en pacientes con diagnóstico de osteoporosis.

Diseño: Estudio transversal, observacional y descriptivo. Mediante ecografía de arterias carótidas para medir el grosor de la íntima –media, se evaluaron a pacientes con diagnóstico de osteoporosis (n=40) de las clínicas de Climaterio y Osteoporosis del Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México en un periodo de Mayo 2017 a Mayo 2018, comparándolas con un grupo control de la misma edad sin diagnóstico de osteoporosis (n=40).

Resultados : Después de medir la densidad mineral ósea (T-score) y realizar ultrasonido carotídeo se realizó una correlación entre ambas variables con una prueba de Spearman y Mann-Whitney. Se encontró que existe una correlación negativa (inversa) entre T -Score del SL (segmento lumbar) y Grosor promedio de la íntima-media carotídea, estadísticamente significativa (Prueba de Spearman -0.31, $p < 0.005$). Así mismo se encontró una correlación negativa (inversa) entre T Score de CI (cadera izquierda) y Grosor promedio de la íntima-media carotídea estadísticamente significativa (Prueba de Spearman -0.31, $p < 0.005$).

Las pacientes con osteoporosis tuvieron un grosor significativamente mayor de la íntima-media (media 0.71 vs 0.67 Mann-Whitney $p < 0.05$). Las pacientes con osteoporosis tuvieron una frecuencia mayor de placa ateromatosa que las pacientes control (15 vs 7.9%). Al analizar la calcificación las pacientes con osteoporosis tuvieron una frecuencia del 12%, mientras que en los controles ninguna tuvo calcificación.

Conclusiones: Las pacientes con osteoporosis presentaron mayor grosor de la íntima-media de la carótida comparándolas con pacientes sin osteoporosis, así mismo presentaron con mayor frecuencia placa de ateroma y calcificación de la misma.

2. MARCO TEORICO.

2.1. OSTEOPOROSIS DEFINICIÓN.

Es una enfermedad caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura ósea que condiciona un hueso frágil en el que consecuentemente incrementa el riesgo de fracturas (1)

La organización mundial de la salud define a la osteoporosis como una densidad mineral ósea de 2.5 desviaciones estándar inferior a la de un joven adulto (T-score inferior a -2.5), y se conoce como osteoporosis severa cuando además del T-score por encima de -2.5 existen 1 o más fracturas por fragilidad.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis es un problema importante de salud pública, con una incidencia mundial estimada de más de 200 millones, que afecta a casi el 30% de las mujeres posmenopáusicas en los países desarrollados.

En el 2009 se estimaba una incidencia de osteoporosis en México en 17% de la población mayor a 50 años con una proyección de 37% en el 2050. (2)

En el 2010 en el estudio de osteoporosis vertebral de américa latina (LAVOS) participaron 807 hombres y mujeres mexicanos, en los cuales se realizaron densitometrías óseas en columna lumbar y fémur. La osteoporosis fue diagnosticada en columna lumbar en 9% y 17% de hombres y mujeres respectivamente y en cadera 6% en hombres y 16% en mujeres. (3)

Sin embargo en estudios recientes se ha encontrado una prevalencia de 30% de Osteoporosis y 45% DMO (osteopenia) en mujeres mexicanas.

2.3. EMBRIOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DEL HUESO

Derivado del mesodermo para axial, la lámina lateral y cresta neural.

El mesodermo paraxial forma bloques de tejido dispuestos en serie a cada lado del tubo neural, denominados somitómeros en la región cefálica y somitas desde la región occipital hacia el extremo caudal. Los somitas se diferencian en una porción ventromedial, el esclerotoma y una parte dorsolateral, el dermomiótomo. Al finalizar la cuarta semana las células del esclerotoma se tornan polimorfas y constituyen un tejido laxo, el mesénquima o tejido conectivo embrionario. Las células mesenquimales son pluripotenciales indiferenciadas (mesenchymal stem cells). Estas células pueden dar origen a cinco estirpes celulares distintas: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos.

El hueso es un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e innervado, que está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada. La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. Ambos están constituidos por osteonas. El hueso cortical o compacto se estructura en conductos de Havers recubiertos de laminillas en disposición concéntrica donde se sitúan los osteocitos. El hueso esponjoso o trabecular lo constituyen laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares en cuyo interior se encuentra la médula ósea.

Células óseas: En el propio tejido óseo o en el estroma conjuntivo de la médula ósea, rico en células mesenquimales y hematopoyéticas respectivamente.

Osteoblastos. Célula de 20-30 μm , derivan de células mesenquimales pluripotenciales, se encargan de la producción de sustancia osteoide a una velocidad de 2-3 μm diarios, así como de fosfatasa alcalina destinada para la mineralización con ritmo de 1-2 μm . Tienen una vida media de aproximadamente de 1-10 semanas, posteriormente pueden seguir tres destinos: apoptosis, convertirse en células limitantes o de revestimiento, transformarse en osteocitos. La diferenciación osteoblástica está a cargo de los siguientes genes: Ihn (indian hedgehog) Shh (Sonic hedgehog). Factor de transcripción Cbfa1 (core binding factor a 1) y proteínas morfogenéticas óseas (BMP). Conocidos como potentes reguladores de la diferenciación. (4)

Osteocitos. Células de 30-50 μm , derivan de los osteoblastos, están situados dentro de las lagunas óseas u osteoplasmas, ya que una vez calcificada la matriz, estos quedan atrapados dentro.

Poseen una forma estrellada característica, con prolongaciones citoplasmáticas que se encuentran conectadas con otros osteocitos para asegurar el suministro de oxígeno y otros nutrientes. Los osteocitos son el estadio final de la línea osteoblástica y no son capaces de renovarse, tienen una vida media aproximada de 25 años. Se encargan de la remodelación ósea participando en la mineralización de la matriz osteoide.

Osteoclastos. célula multinucleada, producto de la fusión de precursores mononucleares (preosteoclastos), mediante la participación, entre otros factores, de la proteína DC-STAMP. Son células de 100 μm , ricas en mitocondrias y vacuolas, derivadas de células madre hematopoyéticas medulares conocidas como unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos, precursores de monocitos y macrófagos. Son las células encargadas de la resorción ósea, secretan enzimas proteolíticas como colagenasas, metaloproteasas, catepsina K, glucuronidasa, que van a originar la resorción del hueso mediante la solubilización de la matriz orgánica y mineral. Para destruir hueso adopta una morfología especial, adopta un carácter rugoso, que en las imágenes histológicas se describe como “borde en cepillo”. Dicho borde está constituido por unas microvellosidades a las que se vierten hidrogeniones y enzimas (principalmente catepsina K) con capacidad para destruir el hueso. Los osteoblastos son esenciales para la formación de los osteoclastos, ya que producen un factor estimulante de colonias de macrófagos necesario para la producción de células gigantes multinucleadas en los primeros pasos de la génesis de osteoclastos. (5)

La regulación de la osteoclastogénesis está mediada por la presencia de 3 efectores: la osteoprotegerina (OPG), sintetizada por osteoblastos, el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) y el receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANK), todos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral. La interacción entre RANKL y su receptor RANK produce una activación de la diferenciación y de la actividad osteoclástica, aumentando la resorción, dichos efectos son inhibidos por la osteoprotegerina.

2.4. FISIOPATOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS

La remodelación ósea es un proceso asociado de resorción ósea seguida de formación ósea. Los osteoclastos promueven la resorción al estimular la producción de ácidos y enzimas que disuelven los minerales y proteínas óseos. Los osteoblastos promueven la formación de hueso al crear una matriz proteica que consiste principalmente en colágeno que se calcifica en forma rápida, lo que da por resultado la formación de hueso mineralizado.

En la remodelación ósea normal, la resorción ósea es contrarrestada por la formación ósea. La pérdida ósea ocurre cuando hay un desequilibrio entre la resorción y la formación ósea, lo que resulta en disminución en la masa ósea y aumento en el riesgo de fractura.

La menopausia se relaciona con unos pocos años de pérdida ósea rápida que se atribuye a las bajas concentraciones circulantes de 17β -estradiol, que se relaciona principalmente con pérdida de la inhibición de la resorción ósea mediada por estrógenos sin un aumento compensatorio completo en la formación ósea.

Para la osteoporosis los factores de riesgo mayores en mujeres posmenopáusicas son la edad avanzada, los factores genéticos, el estilo de vida (por ejemplo, ingestión baja de calcio y de vitamina D, tabaquismo), la delgadez y estado de la menopausia.

Factores de riesgo para riesgo de fracturas: Edad (50 a 90 años) peso, talla DMO del cuello femoral, fractura previa por fragilidad antecedentes de fractura de cadera en los padres, tabaquismo actual, administración a largo plazo de glucocorticoides, artritis reumatoide. Otras causas de osteoporosis secundaria son: Consumo de alcohol mayor a dos unidades diarias (6)

DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y RIESGO DE FRACTURA: La densidad mineral ósea (DMO) es un determinante principal del riesgo de fractura, particularmente en mujeres de 65 años o más. Los riesgos de fractura vertebral y de cadera aumentan 2.3 y 2.6 veces, respectivamente, por cada disminución de 1 DE en la DMO ajustada para la edad en la columna y en la cadera, respectivamente.

EDAD: el riesgo de fracturas por osteoporosis se duplica cada siete u ocho años después de los 50 años de edad. La mediana de edad para la fractura de cadera es de 82 años. Se piensa que la mediana de edad para la fractura vertebral en las mujeres ocurre en la séptima década de la vida.

ANTECEDENTE DE FRACTURA: Una fractura previa del antebrazo se relaciona con un aumento de dos veces en el riesgo subsecuente de fractura.

El número de fracturas existentes afectó significativamente el riesgo de fractura, las mujeres con dos o más fracturas vertebrales tienen un aumento significativamente en el riesgo (RR, 11.6) de otra fractura vertebral a un año.

FACTORES GENÉTICOS: La mayor influencia sobre la masa ósea pico de una mujer (es decir, la máxima DMO acumulada durante el desarrollo esquelético y la fase de maduración) es la herencia. Los estudios han sugerido que incluso 80% de la variabilidad en la DMO pico podría atribuirse a factores genéticos. Las hijas de mujeres con fracturas por osteoporosis tienen una densidad mineral ósea (DMO) más baja de lo que se esperaría para su edad.

2.5. EMBRIOLOGIA Y FISILOGIA VASCULAR

Derivado del mesodermo para axial y de la cresta neural. Vasculogénesis: Desarrollo de sistema arterial de los arcos aórticos I, II, III, IV y V a la semana 4 y 5 de gestación.

El endotelio está constituido por: células endoteliales (CE) poliédricas, unidas entre sí por un sistema de uniones intercelulares íntimas (zona occludens), discontinuas (fascia occludens), unión desmosómica, o de “gap junctions”, siendo el más común el tipo ocluyente.

La CE reposa sobre una membrana basal sintetizada por ella misma, en contacto directo con una estructura delgada: la íntima, de linaje hematopoyético, cuya población mesenquimal indiferenciada se aprecia inmersa en una matriz extracelular.

Esta población mesenquimal indiferenciada debe ser considerada como predeterminada, competente, pluripotente, capaz de diferenciarse en célula endotelial, macrófago, linfocito, mastocito, fibroblasto, célula muscular lisa de la íntima u osteoblasto.

La matriz extracelular subendotelial es una superficie trombogénica que favorece la adhesión plaquetaria y la activación del sistema de la coagulación.

La pared arterial consta de tres capas: la túnica íntima, que comprende las células endoteliales, la túnica media y la túnica adventicia, con células del músculo liso vascular (CMLV) encontradas tanto en la capa íntima como en la media. Aunque se sabe mucho sobre la íntima y los medios de comunicación, más investigación se está llevando a cabo en la capa

adventicia, que parece tener las propiedades de las células madre / progenitoras para responder a lesiones arteriales. También tiene una función inmunológica, llevando a cabo la vigilancia y el tráfico de células inflamatorias, proporcionando un camino para la migración de macrófagos y leucocitos en la íntima y facilitando el cruce entre las capas.

Las células vasculares del músculo liso (CMLV) pueden diferenciarse localmente en células similares a los osteoblastos, bajo regulación positiva de factores de transcripción tales como Cfb1 / Runx2 (factor de unión de factor de unión 1 α / factor de transcripción relacionado con runt 2). Estas células pueden producir factores que pueden promover o inhibir la mineralización e incorporar calcio y fósforo con la formación de cristales de hidroxapatita. Las teorías menos validadas sobre el origen de las células similares a los osteoblastos proponen que podrían originarse a partir de células madre o de células circulantes, liberadas por el endotelio dañado. (7)

2.5.1. ATEROESCLEROSIS

Considerado como una barrera inerte de difusión entre la sangre y el músculo liso vascular, el endotelio es ahora reconocido como un órgano vital endocrino y paracrino que juega un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis. Entre las funciones del endotelio están el mantenimiento del tono vascular, la regulación del crecimiento celular vascular, regulación de la adhesión leucocitaria y plaquetaria, regulación de la trombosis y fibrinólisis y mediación de la inflamación.

El endotelio normal detecta cambios en distintos factores hemodinámicos (p.ej. presión y fuerzas de rozamiento) y hormonales (p.ej. sustancias vasoactivas, así como mediadores que se producen en las células sanguíneas y plaquetas), entonces sintetiza y libera sustancias biológicamente activas que mantienen la homeostasis vascular.

El daño endotelial con resultado de disfunción endotelial juega un papel crítico en todos los estadios de la aterosclerosis. Es decir: la disfunción endotelial puede ser vista como el camino común entre los factores de riesgo clínico y el desarrollo de aterosclerosis.

La aterosclerosis es considerada una alteración patológica de las arterias caracterizada por el depósito anormal de lípidos y tejido fibroso en la pared arterial, que desorganiza la arquitectura, la función de los vasos y reduce, en forma variable, el flujo sanguíneo al miocardio.

Muchos de los factores de riesgo cardiovascular, tales como: tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia y alteración en la homeostasis vascular, contribuyen a la activación endotelial durante las primeras etapas del desarrollo de la aterosclerosis, lo que resulta en un aumento en la expresión de moléculas de adhesión en la célula endotelial, tales como P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión intercelular-1 y molécula de adhesión celular vascular-1 en la superficie de la célula endotelial, lo que lleva a la unión y por último, promueve la adhesión de monocitos.

Después de la trans migración en la pared del vaso, los monocitos se convierten en macrófagos y posteriormente en células espumosas. El proceso continúa con la acumulación de lípidos, liberación de citoquinas y la proliferación de células musculares lisas, generando la formación de placa ateromatosa.

La aterosclerosis ocurre predominantemente en arterias de tamaño mediano y cerca de los puntos de derivación arterial. A medida que estas lesiones progresan, con frecuencia se calcifican (8)

Investigadores han argumentado que el aumento de la tensión mural en el área de transición entre las partes calcificadas y no calcificadas de la placa aterosclerótica puede predisponer a la ruptura de la placa, sin embargo, hacen falta más estudios para distinguir la vulnerabilidad de la placa de acuerdo a la extensión de la calcificación.

2.5.2. CALCIFICACION VASCULAR

Calcificación arterial es la deposición de sales de calcio en una o más capas de la pared arterial y se observa comúnmente en la aterosclerosis, la enfermedad renal crónica y la diabetes.

La calcificación arterial refleja la pérdida de elasticidad en las capas íntima (calcificación arteriosclerótica) y media (esclerosis de Mönckeberg).

La calcificación se ha considerado durante mucho tiempo como una progresión natural de las lesiones ateroscleróticas de la íntima y se la denomina regularmente «aterosclerosis subclínica». (9)

La calcificación de la placa contribuye significativamente a la morbilidad global de la aterosclerosis al disminuir la elasticidad arterial.

Su presencia y extensión se utilizan como sustituto de la presencia y gravedad de la enfermedad coronaria (CAD) o de la progresión de la placa. La calcificación puede ocurrir en todas las arterias, así como en las válvulas cardíacas.

La calcificación vascular (VC) es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y ahora se acepta como un predictor de la enfermedad de la arteria coronaria. La calcificación de cualquier arteria o válvula cardíaca aumenta cuatro veces el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad. (10)

La osteoporosis se asocia con un mayor riesgo de eco calcificado y placas ateroscleróticas en la carótida.

2.5.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud a nivel mundial, debido al gran impacto de morbimortalidad que representan, de los 57 millones de defunciones que se calcula ocurrieron en el mundo en 2008, 36 millones (63%) se debieron a enfermedades no transmisibles (ENT). El crecimiento de la población y la mayor longevidad están conduciendo a un rápido aumento del número total de adultos de

mediana edad y mayores y al correspondiente incremento de la cifra de muertes debidas a ENT. Siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de muerte (48%), seguidas del cáncer (21%) y de las enfermedades respiratorias crónicas (12%).

En Estados Unidos de Norteamérica, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2008 registró una tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular y diabetes de 137 por 100 000 habitantes, mientras que en España fue de 68 por 100 000 habitantes y en México de 217 por 100 000 habitantes. Así, se prevé que el número anual de defunciones debidas a enfermedades cardiovasculares aumente de 17 millones en 2008 a 25 millones en 2030, y que las debidas al cáncer asciendan de 7.6 millones a 13 millones (OMS, 2012) (11)

En México, en 2010 el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática reportó que la diabetes mellitus, las enfermedades isquémicas del corazón, las del hígado y las cerebrovasculares son las principales causas de muerte de la población y representan el 37% de las defunciones totales.

2.5.4. RELACION ENTRE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares (CVD) y la osteoporosis (OP) parecen estar asociados de acuerdo con estudios recientes. (12)

Tanko y colaboradores mostraron un importante aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con pérdida ósea. Estas mujeres fueron evaluadas según la DMO, las fracturas de la fragilidad vertebral y la aparición de eventos cardiovasculares. Se encontró interesante que las mujeres con OP tuvieron un riesgo aumentado de 3,9 veces para eventos cardiovasculares en comparación con aquellas con osteopenia.(13)

Un creciente cuerpo de evidencia indica que la baja densidad mineral ósea se asocia con la aterosclerosis. Se ha propuesto que la asociación sea explicada por una serie de mecanismos biológicos comunes que incluyen: Factores de riesgo compartidos incluyendo factores de estilo de vida, Procesos similares de mineralización ósea y vascular, vías moleculares compartidas y Deficiencia de estrógenos característica de la edad

2.5.5. FACTORES DE RIESGO COMPARTIDO

- Edad
- Menopausia prematura
- Tabaquismo
- Diabetes Mellitus
- Deficiencia de vitamina D
- Artritis reumatoide

2.5.6. VIAS MOLECULARES COMPARTIDAS Y PROCESOS SIMILARES DE MINERALIZACION OSEA Y VASCULAR.

El conocimiento creciente de la biología ósea llevó a reconocer que varias proteínas de la matriz ósea, tales como el colágeno tipo 1, el proteoglicano, catepsina k, proteínas Gla de matriz, osteopontina (OPN), la osteonectina, proteínas morfogenéticas óseas y la osteoprotegerina (OPG), generalmente encontradas en el hueso, son componentes de la matriz vascular también. Estos factores pueden estar involucrados ya sea en la formación ósea o en el desarrollo de la aterosclerosis. Por lo que se reconocen como eslabones moleculares

Osteoprotegerina (OPG)

OPG es un inhibidor indirecto de la osteoclastogénesis que se une e inhibe el activador del receptor del factor nuclear κ B ligando (RANKL).

OPG se expresa por las células lisas vasculares y está presente en las arterias normales. Los ratones deficientes en OPG tienen osteoporosis severa y calcificación arterial extensa.

Investigaciones recientes demuestran que mRNA y la expresión de proteínas de OPG y RANKL están presentes en las lesiones ateroscleróticas de ratones y humanos. Además, se encontró alta expresión de OPG / RANKL / RANK en el material del trombo obtenido en el sitio de ruptura de la placa durante el infarto agudo de miocardio, lo que sugiere un posible papel en la inestabilidad de la placa.

Los niveles séricos de RANKL son significativamente más bajos en pacientes con enfermedad coronaria y son un predictor independiente de eventos relacionados con enfermedad cardiovascular (14)

Estudios sugirieron que la OPG aumenta la respuesta de la molécula de adhesión celular endotelial y aumenta la adhesión de los leucocitos al endotelio regulando la angiopoyetina-2 y amplificando los efectos del TNF- α

Los niveles circulantes de OPG se asocian con el grosor de la íntima-media de la carótida, la rigidez arterial, la presencia y la gravedad de la calcificación arterial y los factores de riesgo cardiovasculares

Vik y colaboradores en su estudio evaluaron los niveles de osteoprotegerina relacionado con la evidencia de placas ecogénicas en las arterias carótidas.

Estudio en el que estableció los siguientes parámetros. Niveles de OPG en suero en pacientes con placas ecogenicas fue de 1,23 ng / ml (1.02-1.48) (IC del 95%) pacientes con placas ecolucentes (1,76 ng / ml; 1.46-2.14) (IC del 95%) y pacientes sin evidencia de placa en arterias carótidas (1,89 ng / ml; 1,60 a 2,21) (IC del 95%). Es decir que existe una relación inversa entre OPG en suero y la ecogenicidad de la placa.

Los hallazgos apoyan el concepto de que la OPG desempeña un papel importante en la enfermedad cardiovascular (15)

Catepsina K (CatK)

CatK, una cisteína proteasa lisosómica, es la principal proteasa de los osteoclastos, responsable de la degradación orgánica de la matriz ósea.

Se observó una localización de CatK durante el desarrollo de la aterosclerosis, ya que las lesiones ateroscleróticas tempranas presentan principalmente la expresión de CatK en las células vasculares del musculo liso íntima y media, en macrófagos y en la cápsula fibrosa en placas ateroscleróticas avanzadas

Los niveles de CatK parecían ser un predictor independiente de enfermedad arterial coronaria (CAD), y se correlacionaron positivamente con el porcentaje de volumen de la placa aterosclerosa. (7)

Osteopontina (OPN)

OPN es un componente de los tejidos mineralizados expresados en diferentes tipos de células, incluyendo osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. Los altos niveles de OPN se asocian con fracturas vertebrales, alto recambio óseo y baja DMO en postmenopáusicas.

Esta proteína conserva efectos proinflamatorios, y se ha encontrado que está relacionada con diversas enfermedades inflamatorias, incluyendo la cardiovascular y remodelación del ventrículo izquierdo, donde es probable que participen en la adhesión de monocitos, la migración, la diferenciación y la fagocitosis. Los altos niveles de ARNm y proteínas OPN se observaron en lesiones ateroscleróticas.

Proteína de Matriz Gla (MGP)

MGP es miembro de una familia de proteínas dependientes de la vitamina K, expresada en altos niveles en las células del músculo liso, lo que limita la deposición de fosfato de calcio. Identificado y estudiado principalmente a nivel de hueso y cartílago, la función principal de este biomarcador ha surgido en el potente efecto inhibitorio sobre la mineralización vascular. De hecho, los ratones con deficiencia de MGP presentan baja estatura, osteopenia y fracturas, pero prematuramente mueren como resultado de la calcificación arterial que conduce a la ruptura del vaso. (7)

Esclerostina

Esclerostina, un inhibidor natural de la vía Wnt, que estimula la actividad osteoblástica. Esclerostina puede ser un marcador de mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis [40]. Los niveles de esclerostina se correlacionaron negativamente con los valores de DMO y la extensión de la placa vascular calcificada en varones y mujeres con función renal normal

Interleucinas

Aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias y prorresortivas involucradas tanto en la calcificación vascular como en la osteoporosis

Los niveles séricos más altos de proteína C reactiva y de las citocinas proinflamatorias interleucina (IL) -6, y TNF se asocian con mayor severidad de la aterosclerosis. La IL-6 y el TNF pueden producirse en la pared del vaso por las células endoteliales, las células del músculo liso y los macrófagos. El resultado es el reclutamiento de macrófagos y monocitos, que pueden diferenciarse en células osteogénicas capaces de formar calcificaciones. Los niveles de IL-6 y TNF aumentan en las mujeres después de la menopausia, y ambos son potentes estimuladores de la resorción Ósea. Los efectos de estas dos citoquinas pueden explicar por qué la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico son factores de riesgo tanto para la osteoporosis como para las enfermedades cardiovasculares (16)

2.5.7. DEFICIENCIA DE ESTROGENOS EN LA RELACION DE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La deficiencia de estrógenos que ocurre en la menopausia conduce a un aumento significativo de algunas citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) y la hiperactividad osteoclástica, mientras que disminuye la OPG. Estos fenómenos son principalmente responsables de la pérdida ósea, pero parecen estar también implicados en los mecanismos de aterogénesis. (17)

El estrógeno juega un papel fundamental en la regulación de la función cardíaca y vascular a través de su receptor de estrógeno (ER) mecanismo genómico -dependiente. Ya que juega un papel causal debido a dos mecanismos. En primer lugar, el estrógeno media la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en el miocardio. En segundo lugar, el estrógeno induce calmodulina, e inhibe la caveolina-3, la expresión de dos proteínas alostéricas que se unen con eNOS para aumentar y disminuir, su actividad. Mas recientemente se ha identificado la mejoría de una enzima antioxidante la “catalasa” en presencia de estrógenos. Así mismo la acción de los estrógenos aumenta la sensibilidad de los barorreceptores y el tono simpático central, lo que explicaría el aumento de la tensión arterial sistémica en postmenopausicas. (18)

Las mujeres posmenopáusicas también experimentan cambios en su composición corporal, como el aumento de la distribución de la grasa y la disminución de la masa magra asociadas tanto con la DMO como con la aterosclerosis

2.6. EVIDENCIA DE LA RELACIÓN DE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Muy recientemente, en el estudio OSTPRE-BBA (Osteoporosis Risk Factor and Prevention - Bone Brain Atherosclerosis study), por sus siglas en inglés, realizado en mujeres posmenopáusicas, el grosor íntima-media de la arteria carótida estuvo significativamente asociado con un T-score de cadera bajo y el riesgo de calcificación de la arteria carótida fue aproximadamente cuatro veces mayor en el grupo de osteoporóticas en comparación con el grupo con un cuello femoral con T-score normal. (19)

Tamaki y colaboradores demostraron que los valores del grosor de la íntima media ajustados a los sujetos con puntaje T- score de la columna lumbar ≥ -1 , entre $-2,5$ y -1 y $< -2,5$ o fractura vertebral prevalente fueron 1,19 mm, 1,34 mm, 1,57 mm, respectivamente, en mujeres con menos de 10 años de menopausia. Esas asociaciones eran independientes de la edad, el IMC, el colesterol total, los hábitos de fumar y beber, la historia de diabetes mellitus y la hipertensión. Por lo que concluyeron que la osteoporosis, incluyendo la fractura vertebral prevalente, está asociada con aterosclerosis carotídea (20)

En algunos estudios, la presencia de hidroxapatita sugiere que la calcificación CV se debe a un proceso de biomineralización similar a la osteogénesis; De hecho se encontró hueso formado totalmente en el 13-15% de la calcificación de las lesiones de la arteria carótida, así como en las válvulas y la arteria coronaria. (9)

Un estudio demostró que mujeres con osteoporosis tenían tres veces más placas calcificadas que aquellas con DMO normal. Aunque las mujeres con osteopenia y osteoporosis eran similares en edad, aproximadamente 40% más mujeres con osteoporosis tenían placas calcificadas (14)

Ha sido reportado que una densidad mineral ósea compatible con osteoporosis en mujeres posmenopáusicas se asoció con una mayor mortalidad en la edad adulta, especialmente de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (aproximadamente el doble de riesgo de morir por enfermedad cardiovascular). El riesgo relativo (RR) fue mayor en el periodo posmenopáusico temprano, cuando cada disminución de una desviación estándar

(SD) (0,4 g / cm²) en la masa ósea se asoció con un aumento del 43% en la mortalidad. Un estudio prospectivo en mujeres mayores de 65 años, informó de que la misma disminución en la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral fue seguido por un incremento de 1,3 veces en la mortalidad por enfermedad de la arteria coronaria (CAD), después del ajuste para los factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes mellitus (DM), el tabaquismo, la edad avanzada y la escasa actividad física. (21)

Un estudio que incluyó a 2.733 mujeres (de 55 años - 74 años; seguimiento de 6 años) evaluó la posible relación entre la osteoporosis y calcificación de la carótida evaluado por ultrasonido. La prevalencia de placas ecogénicas carótidas fue significativamente mayor en pacientes con osteoporosis y el riesgo relativo ajustado por edad de fractura fue mayor entre las mujeres con placas ecogénicas que entre aquellos sin ellas: 1,7 (95% CI 1,0 – 2.7). Los investigadores del estudio de la osteoporosis en San Antonio también demostraron una correlación entre la disminución de la densidad mineral ósea y el aumento del grosor de la íntima de la arteria carótida espesor medial (IMT), después de ajustar por factores ambientales conocidos. En particular, se observó una asociación negativa entre la IMT y la densidad mineral ósea en hombres y mujeres mexico-americanos mayores de 60 años de edad. (22) . Por otra parte, en estudios más antiguos como en el estudio Rotterdam, por ser elaborado en residentes de Ommoord Rotterdam es un estudio de cohorte prospectivo de las personas de edad ≥ 55 y más, las mujeres con un bajo DMO del cuello femoral tenían un riesgo significativamente mayor de enfermedad arterial periférica (OR 1,49, IC del 95% 1,16 - 1,91) (23)

2.6.1. *EVALUACION DE LA ATEROSCLEROSIS*

El endotelio representa el primer punto de referencia cuando hablamos de enfermedades cardiovasculares. Su función es la primera que se altera en respuesta a los factores de riesgo y esta alteración favorece la aparición de elementos que llevan al deterioro vascular y las primeras lesiones de la aterosclerosis. La función endotelial se puede medir en la actualidad de manera no invasiva lo que permite identificar precozmente a los pacientes que tienen un riesgo incrementado de tener complicaciones cardiovasculares y asimismo evaluar el resultado de las medidas terapéuticas

Medición de grosor íntima-media de la carótida (GIMc):

Las lesiones ateroscleróticas en su estado inicial pueden progresar sin cambios en el diámetro de la luz arterial, debido a un fenómeno de remodelación arterial excéntrica compensatoria, aspecto que dificulta su detección por angiografía con contraste o angiorresonancia.

La fase precoz de este proceso puede estudiarse por medio de la ecografía en modo B de alta resolución a través de la medición del espesor íntima-media arterial, esta evaluación puede realizarse en diferentes arterias; la superficialidad, el tamaño, el escaso movimiento y la reproducibilidad hacen del análisis de las arterias carótidas la región de elección.

El GIMc se ha utilizado ampliamente en la evaluación de la progresión aterosclerótica; se ha demostrado que el incremento de su grosor está asociado con una mayor prevalencia y gravedad de enfermedades coronarias y cerebrovasculares.

El ensanchamiento focal con respecto a segmentos adyacentes con protrusión en el lumen es definido como placa, en dicho estudio.

La progresión del GIMc en individuos asintomáticos se ha estimado que es de 0.03mm/año, y su proceso está acelerado por factores de riesgo cardiovascular.

Los valores del GIMc dependen de la edad y oscilan entre 0,7-1,5 mm. Para establecer la normalidad o anormalidad del valor del GIM es necesario compararlo con la población de referencia. Un valor de GIM por encima del percentil 75 de la población de referencia se considera patológico e indica que el individuo tiene una aterosclerosis subclínica avanzada (0.85mm).

El GIM es un marcador de aterosclerosis sistémica y se correlaciona con el grado de aterosclerosis aórtica, de los miembros inferiores y coronaria así como con la calcificación de la aorta abdominal y torácica.

De igual forma un GIM aumentado se ha asociado con el incremento del tamaño del ventrículo izquierdo.

Representa un marcador independiente, separado de los factores de riesgo tradicionales, de enfermedad cardiovascular y eventos cerebrovasculares. Un GIM elevado está asociado a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular.

2.7. RELACION DE OSTEOPOROSIS CON EL PERFIL LIPÍDICO

Estudios informaron el riesgo de fracturas asociadas con los niveles de lípidos. Se demostró que los niveles plasmáticos de LDL-C y HDL-C estaban inversamente y positivamente correlacionados con los valores de densidad mineral ósea respectivamente.

No se encontró asociación entre la fractura y la hipercolesterolemia total.

Mujeres con triglicéridos altos tenían un riesgo significativamente menor de fracturas (OR 0,51; IC del 95%: 0,29-0,89). Por el contrario, las mujeres con triglicéridos altos tenían menor densidad mineral ósea de segmento lumbar. (24)

2.8. TRATAMIENTO CON ESTATINAS Y EL IMPACTO EN LA ATEROSCLEROSIS

Varios estudios han aplicado las técnicas de imagen para evaluar el efecto del tratamiento con estatinas en la regresión de la aterosclerosis y su progresión. Según las guías AACE (American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease) 2017, los estudios mas representativos y vigentes al respecto de la influencia de las terapias hipolipemiantes en la aterosclerosis medida en estudios de imagen son los siguientes.(25)

- **Estudio ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression)**

El estudio “Ezetimiba y simvastatina en la hipercolesterolemia mejora la regresión de la aterosclerosis” (ENHANCE por sus siglas en inglés) evaluó el efecto de la simvastatina

80 mg más ezetimiba 10 mg o mas placebo en el engrosamiento de la íntima-media de la carótida (cIMT), una medida de la aterosclerosis, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Los resultados de la prueba, informaron el 14 de enero de 2008, que no mostraron ninguna diferencia significativa en la media cIMT con el tratamiento ezetimiba más simvastatina versus placebo más simvastatina, a pesar de la mayor reducción de LDL-C por ezetimiba / simvastatina frente a simvastatina + placebo (56% vs 39%) $p < .01$. En virtud de estos estudios hasta la actualidad se han estudiado diversas dosis que tengan un efecto benéfico en el grosor de la íntima media de la carótida, sin embargo sin resultados concluyentes aun. (26)

- **Estudio METEOR (Measuring Effects on Intima Media Thickness: An Evaluation of Rosuvastatin)**

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado (Medición de los efectos sobre el espesor de la íntima-media CIMT: una evaluación de Rosuvastatin [METEOR]). Estudio que incluyó 984 individuos, con edad media, 57 años con un único factor de riesgo de enfermedad coronaria o una score de riesgo cardiovascular de Framingham a 10-años de menos de 10% , modesto engrosamiento CIMT (1.2- 3.5 mm) y colesterol LDL elevado (media, 154 mg / dL); canalizados a los 61 centros de atención primaria en los Estados Unidos y Europa entre agosto de 2002 y mayo de 2006. Los participantes recibieron una dosis de 40 mg de rosuvastatina o placebo.

Las principales medidas de cambio en el máximo CIMT (evaluó con B- modo de ultrasonido) para 12 sitios de las arterias carótidas. En los resultados se obtuvo que los participantes en el grupo de rosuvastatina, el nivel medio basal LDL-c de 155 (24,1) mg / dl se redujo a 78 (27,5) mg / dl, una reducción media de 49% ($p < 0.001$ vs grupo placebo). El cambio en el grosor máximo de CIMT para los 12 sitios de las arterias carótidas fue de -0.0014 mm (95% CI, -0.0041 a 0.0014) mm/y para el grupo de rosuvastatina vs 0.0131 mm (95% CI, 0.0087 - 0.0174) para el grupo placebo ($P < .001$). El cambio máximo de CIMT para el grupo de rosuvastatina fue de -0.0038 (95% CI, -0.0064 to -0.0013) mm. En conclusion en los adultos de mediana edad con un riesgo cardiovascular de Framingham de menos de 10% y las pruebas de aterosclerosis subclínica, rosuvastatina produjo reducciones estadísticamente significativas en la tasa de progresión de máxima CIMT más de 2 años vs placebo. Sin embargo la rosuvastatina no indujo regresión de la enfermedad.(27)

- **Estudio REVERSAL (The Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering)**

La ultrasonografía intravascular es una técnica basada en catéter utilizado para proporcionar tres puntos de vista dimensionales de la luz del vaso, así como el tamaño y la distribución de las placas ateroscleróticas. Esta técnica de formación de imágenes se utilizó en el estudio de Reversión de la aterosclerosis con disminución intensiva de lípidos (REVERSAL), Estudio de 18-meses, aleatorizado, controlado, ensayo multicéntrico comparando los efectos del tratamiento intensivo de hipolipemiente versus tratamiento moderado sobre la progresión de la placa en pacientes que requieren la angiografía coronaria.

Un total de 253 pacientes fueron asignados al azar para toma de atorvastatina 80 mg / día (tratamiento intensivo) y 249 pacientes fueron asignados al azar para tomar pravastatina 40 mg / día (tratamiento moderado). La lipoproteína de baja densidad (LDL) disminuyeron de a media inicial de 150 mg / dl (3.9 mmol / L) en ambos grupos. Con disminución a 79 mg / dl (2.0 mmol / L) en el grupo de atorvastatina y 110 mg / dl (2,9 mmol / L) en el grupo de pravastatina. La proteína de alta sensibilidad C-reactiva (hs-PCR) disminuyó en 36,4% en el grupo de atorvastatina frente 5,2% en el grupo de pravastatina ($P 0.001$) . Para el punto final primario de porcentaje de cambio en el volumen total de ateroma, se observó una tasa significativamente menor de progresión de la línea de base con atorvastatina (0.4%) que con pravastatina (2.7%) ($P 0.02$). El análisis de regresión lineal mostró una relación inversa entre la reducción de lípidos y la progresión de la placa para ambos grupos; sin embargo, la tasa de progresión fue menor con atorvastatina en comparación con pravastatina. Ambos regímenes fueron bien tolerados. Los resultados muestran que la reducción intensiva de lípidos con atorvastatina 80 mg / día durante 18 meses se detuvo la progresión de la aterosclerosis coronaria, mientras que el tratamiento moderado con pravastatina 40 mg / día se asoció con la progresión. (28)

3. METODOLOGÍA

3.1. OBJETIVO GENERAL

Identificar la asociación del incremento del grosor de intima media de las arterias carótidas en pacientes con diagnóstico de osteoporosis

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 3.2.1. Conocer el grado de severidad del engrosamiento de la íntima media de las arterias carótidas en pacientes con osteoporosis.
- 3.2.2. Conocer la frecuencia de presentación de placa de ateroma y su calcificación en pacientes con osteoporosis
- 3.2.3. Conocer la frecuencia de calcificación de arterias carótidas en pacientes con osteoporosis

3.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La osteoporosis es un problema importante de salud pública, con una incidencia mundial estimada de más de 200 millones, que afecta a casi el 30% de las mujeres posmenopáusicas en los países desarrollados.

En México se estimaba para el 2010 una prevalencia en mujeres de 17% de osteoporosis en columna lumbar y en cadera 16%

La osteoporosis representa más días de hospitalización de mujeres de mediana edad que cualquier otra enfermedad, incluyendo diabetes mellitus, infarto de miocardio y cáncer de mama.

La incidencia anual mundial de fractura de cadera es de 1,7 millones.

Las mujeres con fractura de cadera tienen un 10-20% más de mortalidad de lo que se esperaría para su edad.

Las enfermedades aterosclerosis y la osteoporosis parecen estar asociados de acuerdo con estudios recientes. Estas condiciones mostraron vínculos epidemiológicos significativos y mecanismos fisiopatológicos comunes.

La calcificación de cualquier arteria o válvula cardíaca aumenta cuatro veces el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad.

3.4. JUSTIFICACION

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en México

Se ha documentado una relación lineal entre la gravedad de la osteoporosis y enfermedad cardiovascular.

Estudios indican la asociación entre la densidad mineral ósea baja femoral y la aterosclerosis, en la que la osteoporosis severa en la cadera no puede considerarse sólo un factor de riesgo para las fracturas de cadera, sino también un marcador de enfermedad coronaria.

El grosor íntima-media de la arteria carótida esta significativamente asociado con un T-score de cadera bajo y el riesgo de calcificación de la arteria carótida fue aproximadamente cuatro veces mayor en osteoporóticas en comparación con el grupo con un cuello femoral con T-score normal

No existe evidencia de estudios en México que relacionen directamente la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular independientemente de otras patologías.

El grosor de la íntima media de la carótida (GIMc) se ha utilizado ampliamente en la evaluación de la progresión aterosclerótica; se ha demostrado que el incremento de su grosor está asociado con una mayor prevalencia y gravedad de enfermedades

coronarias y cerebrovasculares Se correlaciona directamente con el grado de aterosclerosis aórtica, de los miembros inferiores y coronaria así como con la calcificación de la aorta abdominal y torácica.

3.5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las pacientes con osteoporosis tienen un mayor grosor de la íntima-media de la carótida?

3.6. HIPOTESIS

Existe mayor grosor de la íntima media de las arterias carótidas en pacientes con osteoporosis que en pacientes sin este diagnóstico

3.7. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Transversal

Observacional

Descriptivo

3.8. MATERIAL Y METODOS

Se evaluará mediante ecografía de arterias carótidas para medir el grosor medio de íntima-media, a pacientes con diagnóstico de osteoporosis de las clínicas de Climaterio y Osteoporosis del Servicio de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México en un periodo de Mayo 2017 a Junio 2018, comprándolas con un grupo control de la misma edad sin diagnóstico de osteoporosis.

3.9. MUESTRA

Σ: Resultado de:
F(1-a): Valor contante (se utiliza para una distribución normal) para cada nivel de confianza (para el 95% del nivel de confianza: 3.842).
P: La proporción hipotetizada en la población de estudio: 30% = 0.50
Δ^2: Varianza ó diferencia entre las medias: 12% = 0.12

$$\text{Tamaño de la muestra: } \frac{\Sigma f (1-a) p(1-p)}{\Delta^2}$$

- Grupo control: 40 pacientes
- Grupo de estudio: 40 pacientes

3.10. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL GRUPO DE ESTUDIO

3.10.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de osteoporosis por Densitometría Ósea Central de las clínicas de osteoporosis y climaterio del Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México

Disposición para la evaluación

3.10.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con densidad mineral ósea normal y baja (osteopenia)

Pacientes con enfermedad renal crónica

Tratamiento con Atorvastatina 80mgs /24 hrs por 18 meses continuo

Tratamiento con Rosuvastatina 40 mgs/ 24 hrs por 24 meses continuo

Pacientes que no deseen participar en el estudio

3.10.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no deseen continuar con el estudio.

3.11. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL GRUPO CONTROL

3.11.1. CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes sin diagnóstico de osteoporosis de la clínica climaterio del Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México

Disposición para la evaluación

3.11.2. CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con diagnóstico de osteoporosis

Pacientes con enfermedad renal crónica

Tratamiento con Atorvastatina 80mgs /24 hrs por 18 meses continuos

Tratamiento con Rosuvastatina 40 mgs/ 24 hrs por 24 meses continuos

Pacientes que no deseen participar en el estudio

3.11.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no deseen continuar con el estudio.

4. ANALISIS ESTADÍSTICO

4.1. Análisis descriptivo

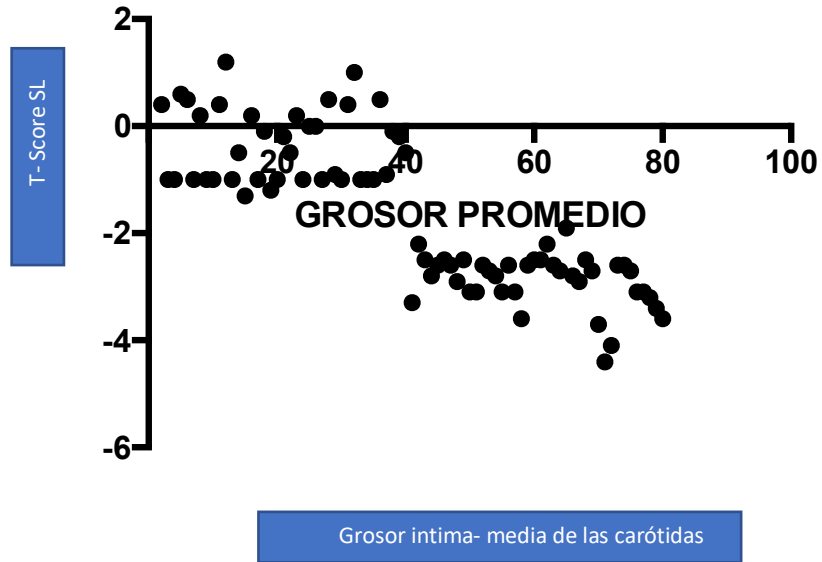
Se evaluaron 40 pacientes con osteoporosis con una media de T- Score de CI de -3.9 a y una media de T- score de SL (segmento lumbar) de -2.8 y 40 pacientes sin osteoporosis con una media de T- score CI (cadera izquierda) de 0.2 con media de T score de SL -0.3

En el ultrasonido carotideo la media de grosor de la intima media de las carótida derecha fue de 0.65mm carótida izquierda de 0.68 mm medida total 0.67 en pacientes sin osteoporosis. En pacientes con osteoporosis la media de grosor de intima media de la carótida derecha es de 0.68 y la media de la izquierda es de 0.73mm media total 0.71mm

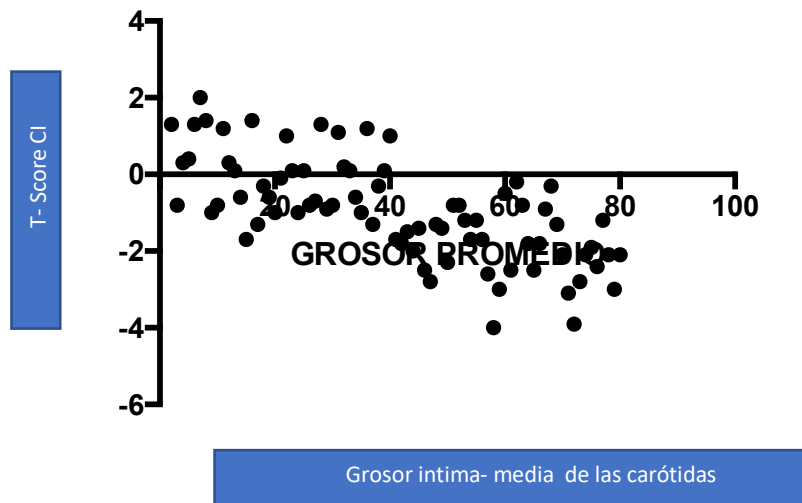
5. RESULTADOS

Se evaluaron 40 pacientes por grupo mediante densitometría ósea según T score y ultrasonido de carótidas para medir el grosor de la intima media en mm. Se realizó una correlación entre ambas variables con una prueba de Spearman y Mann-Whitney.

Se encontró que existe una correlación negativa (inversa) entre T Score del segmento lumbar (SL) y Grosor promedio de la íntima-media carotídea (Prueba de Spearman -0.31, $p < 0.005$). Grafica 1. Así mismo se encontró una correlación negativa (inversa) entre T Score de la cadera (CI) y Grosor promedio de la media-íntima carotídea (Prueba de Spearman -0.31, $p < 0.005$). Grafica 2

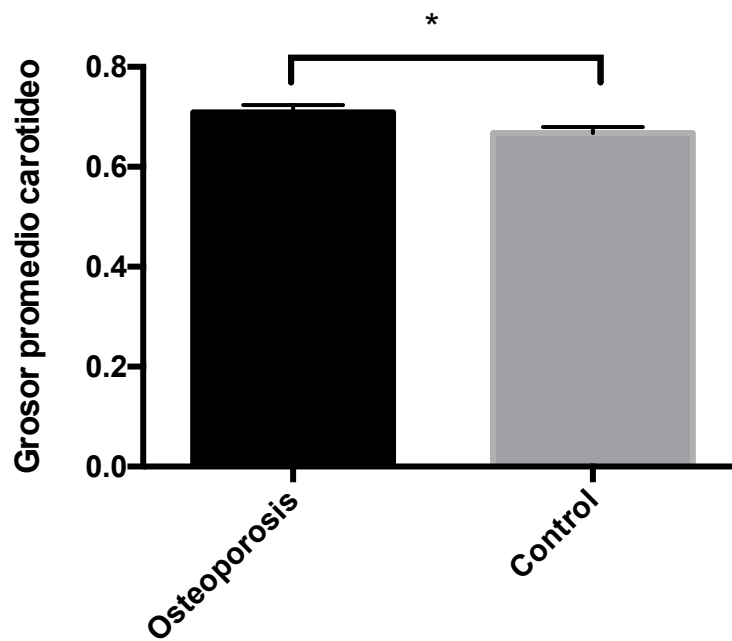


Grafica 1. Correlación entre T score de SL (segmento lumbar) y Grosor Promedio de intima media de la carótida



Grafica 2. Correlación entre T score de CI (cadera izquierda) y Grosor Promedio de intima media de la carótida

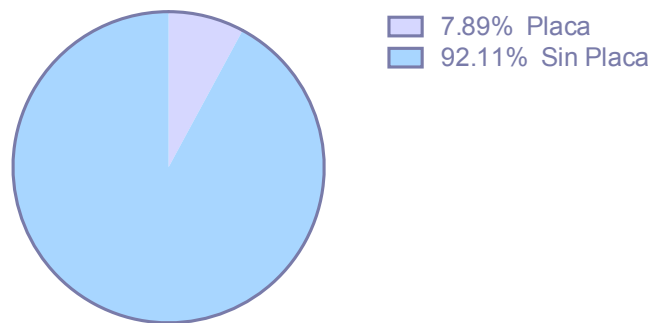
Las pacientes con osteoporosis tuvieron un grosor significativamente mayor de su íntima-media (media 0.71 vs 0.67 Mann-Whitney $p < 0.05$). Grafica 3



Grafica 3. Grosor promedio de íntima media de la carótida en pacientes con osteoporosis y pacientes sin osteoporosis (control)

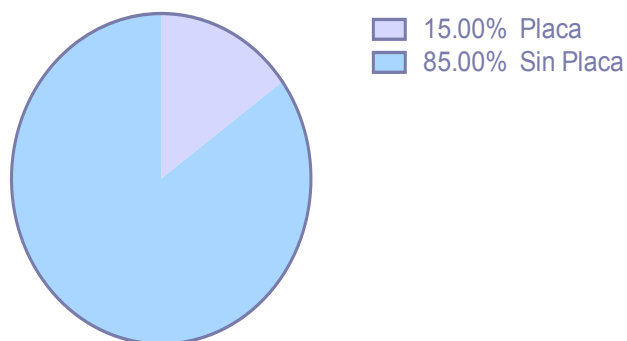
Las pacientes con osteoporosis tuvieron una frecuencia mayor de placa que las pacientes control (15 vs 7.9%). Gráfica 4 y Gráfica 5

Pacientes sin diagnóstico de osteoporosis



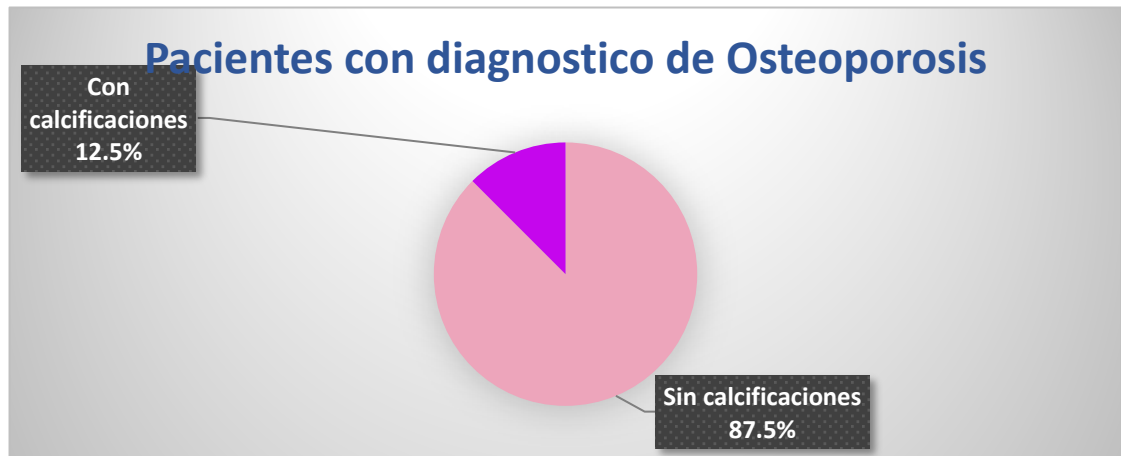
Gráfica 4 . Porcentaje de pacientes sin osteoporosis con placa de ateroma en ultrasonido de carótidas

Pacientes con diagnóstico de osteoporosis

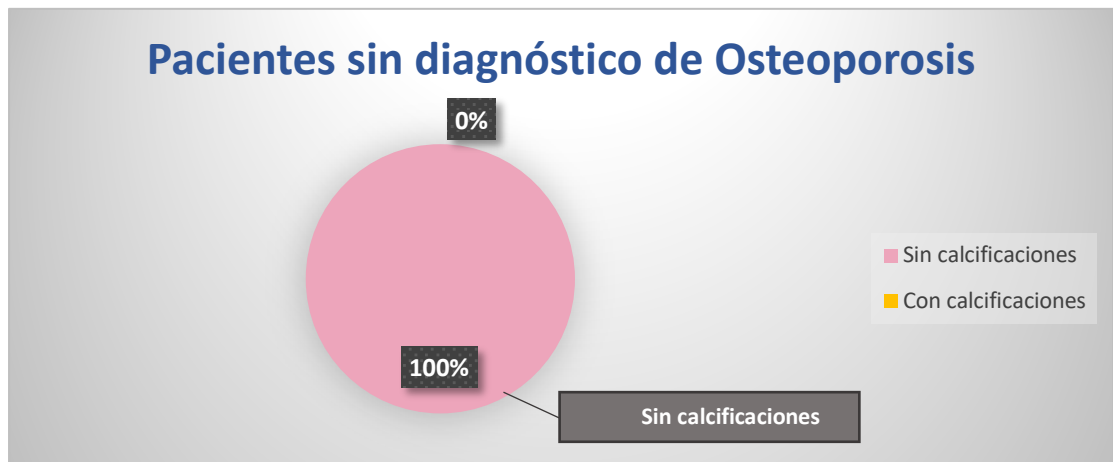


Gráfica 5. Porcentaje de pacientes con osteoporosis con placa de ateroma en ultrasonido de carótidas

Al analizar la calcificación las pacientes con osteoporosis tuvieron una frecuencia del 12.5%, mientras que los controles ninguna tuvo calcificación 0%. Graficas 6 y 7



Grafica 6. Presencia de calcificación (12.5%) en placa de ateroma en pacientes con diagnóstico de osteoporosis (15%).



Grafica 7. Presencia de calcificaciones (0%) en placa de ateroma en pacientes sin diagnóstico de osteoporosis (7.89%).

6. DISCUSIÓN

Evidencia indicó hace algunos años que la baja densidad mineral ósea se asocia con la aterosclerosis, por una serie de mecanismos biológicos comunes que incluyen: Factores de riesgo compartidos, deficiencia de estrógenos característica de la edad. Así como procesos similares de mineralización ósea y vascular, al mismo tiempo que comparten vías moleculares como las de: el proteoglicano, catepsina k, proteínas Gla de matriz, osteopontina (OPN), la osteonectina, proteínas morfogenéticas óseas y la osteoprotegerina (OPG), que generalmente son encontradas en el hueso, sin embargo también son componentes de la matriz vascular. A pesar de estos hallazgos aun no se tiene en claro en que medida la osteoporosis puede indicar la severidad de la enfermedad aterosclerótica y así valorar indirectamente el efecto de la enfermedad en el riesgo cardiovascular.

De acuerdo con el estudio OSTPRE-BBA (Osteoporosis Risk Factor and Prevention - Bone Brain Atherosclerosis study), por sus siglas en inglés, realizado en mujeres posmenopáusicas, nuestro estudio también concluye que el grosor íntima-media de la arteria carótida es significativamente asociado con el T-score bajo y el riesgo de calcificación de la arteria carótida sin embargo no en la misma medida debido a que el estudio OSTPRE-BBA concluye cuadruplicando el riesgo de aterosclerosis y no toma en cuenta el t score del segmento femoral a diferencia de este estudio en donde no se puede afirmar que se cuadruplica el riesgo, sin embargo si se puede asumir la correlación inversamente proporcional del t – score en la densitometría ósea tanto de la cadera como del segmento femoral.

Tanaki y colaboradores reportaron grosores de intima media de la carótida en por arriba de 1.1 y 1.2 mm en pacientes con menos de 10 años de menopausia a diferencia de nuestro estudio en el que la media se encuentra en .6 y .7 mm en población de la misma característica lo que puede indicar diferencias sociodemográficas.

Lo que es consistente en este estudio y los estudios previos es la mayor presentación de enfermedad aterosclerótica en pacientes con osteoporosis. Con la subsecuente necesidad de tratar adecuadamente y vigilar a este grupo de pacientes para su mejor pronóstico cardiovascular.

7. CONCLUSIONES

Las pacientes con osteoporosis presentan mayor grosor de la intima-media de la carótida comparándolas con pacientes sin osteoporosis, lo que refleja una mayor enfermedad aterosclerótica, así mismo presentan en mayor frecuencia placa de ateroma y calcificación de la misma en comparación en comparación a pacientes sin osteoporosis. Lo que relaciona directamente las dos enfermedades.

El resultado de este estudio impacta de forma sustancial a nuestra población debido a que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en México y se puede considerar a la osteoporosis un nuevo factor para aumentar el riesgo de presentación de enfermedad vascular y su asociación con una mayor mortalidad en la edad adulta.

La osteoporosis se podría considerar como un marcador de enfermedad cardiovascular en una presentación preclínica y así ofrecer una atención preventiva a las pacientes.

Se necesitan mas estudios con muestras mayores para afirmar dicha relación inversamente proporcional de las patologías.



**HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**ASOCIACION DEL INCREMENTO DEL
GROSOR DE LA INTIMA MEDIA DE LA
ARTERIA CAROTIDA EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE OSTEOPOROSIS**

INVESTIGADORES

DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN JSBRH
DRA. EUNICE ZAVALA CHAPARRO R5BRH





170 años
1847 2017

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



ASOCIACION ENTRE OSTEOPOROSIS Y EL INCREMENTO DEL GROSOR DE LA INTIMA MEDIA DE LA ARTERIA CAROTIDA

INVESTIGADORES:

DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN JSBRH



DRA. EUNICE ZAVALA CHAPARRO R5BRH

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

NOMBRE DE LA PACIENTE:	EDAD	EXPEDIENTE
TELEFONO	E-MAIL	

DIAGNOSTICOS:

STRAW + 10: _____

THM: SI: _____ **NO** _____ **TIEMPO DE USO** _____

OSTEOPOROSIS

TIEMPO DE EVOLUCION:

TRATAMIENTO (S)	TIEMPO DE USO:

SUPLEMENTO CON CALCIO: <u>SI:</u> _____ NO: _____	TIEMPO DE USO
TIPO:	

DMO FECHA:	T SCORE – SL:	T SCORE - CI:
DMO FECHA	T SCORE – SL:	T SCORE - CI:
DMO FECHA	T SCORE - SL:	T SCORE - CI:

FRAX:

Q FRACTURE:



USO DE ESTATINAS

USO DE ESTATINAS	SI:	NO
CUAL:		
TIEMPO DE USO CONTINUO:		

SOMATOMETRIA

PESO	TALLA	IMC: _____ NORMAL: _____ OBESIDAD I: _____ SOBREPESO: _____ OBESIDAD II: _____ OBESIDAD III: _____
CADERA:	CINTURA:	ICC: _____
TA		

EXAMENES DE LABORATORIO

FECHA: _____

Glucosa mg/dl	Insulina μ U/L	Colesterol total mg/dl	Triglicéridos mg/dl	c-HDL mg/dl	c-LDL mg/dl
HOMA			HBA1c		

US CAROTIDA:

GROSOR CAROTIDA DERECHA:	
GROSOR CAROTIDA IZQUIERDA:	
PLACA:	SI: NO: mm:
CALCIFICACIÓN:	SI: NO:
HALLAZGOS:	



Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación
Comité de Ética en Investigación



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

“Asociación del incremento del grosor de intima media de la arteria carótida en pacientes con diagnóstico de osteoporosis”

~~Investigadores~~ **Investigadores: Dra. Imelda Hernández Marín JS BRH Dra. Eunice Zavala ~~Chaparro~~ R5 BRH.

**Teléfono: 5528582030 **Dirección: Avenida Instituto Politécnico Nacional 5160, Gustavo A. Madero, Magdalena de las Salinas, 07760 Ciudad de México, D. F.

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México

**Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

- No existe evidencia de estudios en México que relacionen directamente la osteoporosis y aterosclerosis independientemente de otras patologías.
- Brindar atención integral a las pacientes con osteoporosis
- Realizar diagnóstico oportuno de aterosclerosis en pacientes con osteoporosis
- Brindar tratamiento oportuno a las pacientes con osteoporosis y aterosclerosis

**2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Identificar la asociación del incremento del grosor de la intima-media en arterias carótidas en pacientes con osteoporosis

**3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

- Realizar diagnóstico oportuno de aterosclerosis en pacientes con osteoporosis
- Brindar tratamiento oportuno a las pacientes con osteoporosis y aterosclerosis

**4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se evaluará mediante ~~ecografía~~ de arterias carótidas para medir el grosor medio de intima -media- a pacientes con diagnóstico de osteoporosis del Servicio de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México en un periodo de Mayo 2017 a Junio 2018, comprándolas con un grupo control de la misma edad sin diagnóstico de osteoporosis

**5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica revisión de la historia clínica de la paciente y recolección de reportes analíticos de (Densitometría ~~osea~~, perfil de lípidos, hbA1c).

La segunda parte del estudio consistirá en realizar ~~ecografía~~ de arterias carótidas para medir el grosor medio de intima -media-.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
No recibirá pago por su participación.
En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el Dr. José María Tovar Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.
Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

_____ **Firma del participante o del padre o tutor	_____ Fecha	
_____ **Testigo 1	_____ Fecha	_____ (parentesco)
_____ **Testigo 2	_____ Fecha	_____ (parentesco)

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**
He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.
Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

_____ Firma del investigador	_____ Fecha
--	-----------------------

ANEXO 3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
Elección del protocolo	★														
Colección de información		★													
Elaboración del protocolo			★	★											
Recolección de muestra					★	★	★	★	★						
Análisis e interpretación de resultados										★	★	★	★		
Revisión final														★	
Entrega de trabajo de investigación															★

8. BIBLIOGRAFIA

1. Definición L, Fisiopatología I, Manuel C, Henríquez S, Palmas L, Canaria DG. y Clínica. 2010;2(Supl 5):5–9.
2. Clark P, Carlos F, Vázquez Martínez JL. Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Mexico. Arch Osteoporos. 2010;5(1–2):9–17.
3. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: The Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). Osteoporos Int. 2009;20(2):275–82.
4. Ern6ndez E, Ngel IL, Racia L, Anto DEL, Produce SE, Fractura UNA, et al. "ases fisiol6gicas de la regeneraci3n 7sea) (istolog7a y fisiolog7a del tejido 7seo.
5. Riancho JA, Delgado-Calle J. Mecanismos de interacci3n osteoblasto-osteoclasto. Reumatol Clin. 2011;7(SUPPL.2):1–4.
6. Manejo de la osteoporosis en mujeres posmenop4usicas: consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de menopausia. Rev del Clim [Internet]. 2010;13(76):139–88. Available from: <http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=70&sid=f0c3e243-babf-4c2f-9487-843370b299c8@sessionmgr15&hid=9>
7. Vassalle C, Mazzone A. Bone loss and vascular calci fi cation : A bi-directional interplay ? 2017;86(2016):77–86.
8. Lau WL, Ix JH. Clinical Detection, Risk Factors, and Cardiovascular Consequences of

Medial Arterial Calcification: A Pattern of Vascular Injury Associated With Aberrant Mineral Metabolism. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):93–105.

9. Nicoll R, Henein M. Arterial calcification: A new perspective? *Int J Cardiol.* 2017;228:11–22.
10. Alzamora MT, Forés R, Torán P, Pera G, Baena-Díez JM, López B, et al. Prevalencia de calcificación arterial y factores de riesgo cardiovascular asociados. Estudio multicéntrico poblacional ARTPER. *Gac Sanit.* 2012;26(1):74–7.
11. Del A, Con A. Organización Mundial de la Salud. *Estadísticas Sanitarias Mundiales* 2012.
12. Lello S, Capozzi A, Scambia G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2015;31(8):590–4. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09513590.2015.1041908>
13. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship Between Osteoporosis and Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2005;20(11):1912–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/JBMR.050711>
14. Frost ML, Grella R, Millasseau SC, Jiang BY, Hampson G, Fogelman I, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(2):112–20.

15. Vik A, Mathiesen EB, Notø ATW, Sveinbjørnsson B, Brox J, Hansen JB. Serum osteoprotegerin is inversely associated with carotid plaque echogenicity in humans. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):128–34.
16. Laroche M, Pécourneau V, Blain H, Breuil V, Chapurlat R, Cortet B, et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Jt Bone Spine*. 2016;(2016):6–11.
17. Shin J, Park J-H, Song Y-M, Lee K, Sung J. Association between Lumbar Bone Mineral Density and Carotid Intima-Media Thickness in Korean Adults: a Cross-sectional Study of Healthy Twin Study. *J Korean Med Sci [Internet]*. 2017;32(1):70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914134> <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2017.32.1.70>
18. Abdel-Rahman AA. Influence of sex on cardiovascular drug responses: role of estrogen. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;33:1–5.
19. Varri M, Tuomainen T-P, Honkanen R, Rikkonen T, Niskanen L, Kroger H, et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women-the OSTPRE-BBA study. *Maturitas*. 2014;78(4):304–9.
20. Tamaki J, Iki M, Hirano Y, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2009;20(1):53–60.
21. Anagnostis P, Karagiannis A, Kakafika AI, Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP. Atherosclerosis and osteoporosis: Age-dependent degenerative processes or related

entities? *Osteoporos Int.* 2009;20(2):197–207.

22. Shaffer JR, Kammerer CM, Rainwater DL, O’Leary DH, Bruder JM, Bauer RL, et al. Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: The San Antonio family Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int.* 2007;81(6):430–41.
23. Burger H, Daele PLAVAN, Odding E, Valkenburg HA, Hofman A, Grobbee DE, et al. ASSOCIATION OF RADIOGRAPHICALLY EVIDENT OSTEOARTHRITIS WITH HIGHER BONE MINERAL DENSITY AND INCREASED BONE LOSS WITH AGE The Rotterdam Study. 39(1):81–6.
24. Sugimoto T, Sato M, Dehle FC, Brnabic AJM, Weston A, Burge R. Lifestyle-Related Metabolic Disorders, Osteoporosis, and Fracture Risk in Asia: A Systematic Review. *Value Heal Reg Issues.* 2016;9:49–56.
25. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* [Internet]. 2017;23(Supplement 2):1–87. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP171764.APPGL>
26. Toth PP, Ballantyne CM, Davidson MH, Tomassini JE, Ramey DR, Neff D, et al. Changes in prescription patterns before and after reporting of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression trial (ENHANCE) results and expected effects on low-density lipoprotein-cholesterol

reduction. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2012;6(2):180–91. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2011.11.007>

27. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. *Jama* [Internet]. 2007;297(12):1344. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.297.12.1344>
28. Nissen SE. Halting the progression of atherosclerosis with intensive lipid lowering: Results from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Med*. 2005;118(12 SUPPL.):22–7.