

Original

Efecto de telmisartan sobre marcadores del remodelado óseo en pacientes hipertensos

J. L. Pérez-Castrillón^{1,2}, D. De Luis², L. Inglada¹, J. M. Olmos Martínez³, F. Pinacho⁴, R. Conde², M. González-Sagrado² y A. Dueñas-Laita⁴

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Río Hortega. ²Institute of Endocrinology. Universidad de Valladolid. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. ⁴Servicio de Toxicología Clínica. Hospital Río Hortega. España.

Resumen

Introducción: El telmisartan es un ARA II con unas características propias que nos permite obtener unos beneficios adicionales. Además de bloquear el receptor I de la angiotensina II, va actuar a través de receptores nucleares claves como el receptor PPAR gamma. Por otra parte, PPARgamma interviene en el control del remodelado óseo aunque con resultados no concordantes. El objetivo del presente estudio es valorar el efecto de telmisartan sobre marcadores del remodelado óseo en población hipertensa.

Pacientes y métodos: Se evaluaron pacientes 31 hipertensos de edad superior a 45 años sin otras patologías asociadas. La dosis de telmisartan fue de 80 mg/24 h y el periodo de seguimiento fue de 12 semanas. Como grupo control empleamos una cohorte histórica de pacientes tratados previamente con IECA (enalapril-20 mg/24 h-o quinapril-40 mg/24 horas). Se determinaron los siguientes parámetros P1NP, β -CTX, 25OHD y PTH, adiponectina, osteocalcina, insulina y HOMA.

Resultados: Los pacientes tratados con Telmisartan descienden los niveles de TAS (156 ± 19 mmHg vs 133 ± 15 mmHg, $p = 0,001$) y TAD (92 ± 9 mmHg vs 82 ± 6 mmHg, $p = 0,01$) de forma estadísticamente significativa. No se observaron cambios en los parámetros de metabolismo fosfocálcico, PTHi (48 ± 22 pg/ml vs 45 ± 22 pg/ml, $p > 0,05$) y 25-vitamina D (21 ± 10 ng/ml vs 25 ± 8 ng/ml, $p > 0,05$). El telmisartan no modificó los marcadores del remodelado óseo siendo su efecto neutro sobre los mismos, CTX ($0,195 \pm 0,12$ ng/ml vs $0,221 \pm 0,13$ ng/ml, $p > 0,05$), P1NP (39 ± 20 ng/ml vs 40 ± 19 ng/ml, $p > 0,05$), Osteocalcina (11 ± 9 ng/ml vs 11 ± 5 ng/ml, $p > 0,05$). Tampoco se observaron variaciones en los niveles de glucosa, adiponectina, insulina e índice de Resistencia a la Insulina (HOMA). Al dividir los pacientes en dos grupos en función de los niveles de vitamina D (insuficientes y no insuficientes), con un punto de corte de 20 ng/ml, tampoco se modificaron los marcadores del remodelado aunque se observó un descenso de la glucosa en pacientes con niveles de vitamina D por encima de 20 ng/ml (135 ± 53 mg/dl vs 119 ± 39 mg/dl, $p = 0,01$). Los pacientes tratados con IECAS disminuyen los valores de tensión arterial sistólica pero la diastólica no muestra cambios.

Conclusiones: Telmisartan tiene un efecto neutro a nivel de los marcadores del remodelado óseo.

(Nutr Hosp. 2011;27:276-280)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5416

Palabras clave: Telmisartan. Marcadores del remodelado óseo. Hipertensión.

Correspondencia: Daniel de Luis.
Hospital Río Hortega.
C/ Dulzina, 2.
47012 Valladolid. España.
E-mail: dadluis@yahoo.es

Recibido: 15-IV-2011.
1.ª Revisión: 21-VII-2011.
Aceptado: 23-VII-2011.

TELMISARTAN EFFECT'S ON REMODELLING BONE MARKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Abstract

Introduction: The telmisartan is an angiotensin II receptor blocker (ARB) with a few own characteristics that it allows us to obtain a few additional benefits. It displays the ability to act as a partial agonist of PPARgamma. On the other hand, PPAR gamma intervenes in the control of bone remodelling though with not concordant results. The objective of this study to value the effect of telmisartan on bone markers in hypertensive patients.

Subjects: A sample of 31 hypertensive patients with hypertension were included. The dose of telmisartan was of 80 mg/24 h and the period of follow-up was 12 weeks. The control group included 32 hypertensive patients treated before with IECA (enalapril-20 mg/24 h - or quinapril - 40 mg/24 hours). The following parameters were determined P1NP, β -CTX, 25OHD and PTH, osteocalcin, insulin and adiponectin.

Results: The patients treated with Telmisartan shown a significantly decrease in systolic blood pressure (156 ± 19 mmHg vs 133 ± 15 mmHg, $p = 0.001$) and diastolic blood pressure (92 ± 9 mmHg vs 82 ± 6 mmHg, $p = 0.01$). Changes were not observed in other parameter, PTHi (48 ± 22 pg/ml vs 45 ± 22 pg/ml, $p > 0.05$) and 25-vitamin D (21 ± 10 ng/ml vs 25 ± 8 ng/ml, $p > 0.05$), CTX (0.195 ± 0.12 ng/ml vs 0.221 ± 0.13 ng/ml, $p > 0.05$), P1NP (39 ± 20 ng/ml vs 40 ± 19 ng/ml, $p > 0.05$), osteocalcin (11 ± 9 ng/ml vs 11 ± 5 ng/ml, $p > 0.05$), glucose, adiponectin, insulin and HOMA. When the patients divided in two groups depending on the levels of vitamin D (insufficient and not insufficient), with a cut of 20 ng/ml, there was changes on bone markers but a decrease of the glucose was observed in patients with levels of vitamin D over 20 ng/ml (135 ± 53 mg/dl vs 119 ± 39 mg/dl, $p = 0.01$). The patients treated with IECAS decreases the systolic blood pressure but the diastolic blood pressure values of arterial systolic does not show changes.

Conclusions: Telmisartan has a neutral effect to level of the bone markers of bone remodelling.

(Nutr Hosp. 2012;27:276-280)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5416

Key words: Telmisartan. Remodelling bone markers. Hypertension.

Introducción

La osteoporosis y la hipertensión tienen manifestaciones similares. Su incidencia y prevalencia son altas, aumentando con la edad y el envejecimiento de la población del mundo desarrollado. Son entidades clínicamente silenciosas que se manifiestan a través de sus complicaciones (fracturas y las enfermedades cardiovasculares, respectivamente), con una elevada morbilidad y mortalidad y costes económicos sustanciales. Etiopatogénicamente, se comportan de manera similar como enfermedades de base genética con un patrón de herencia poligénica influenciada por diversos factores no genéticos. Además, el 50% de los hipertensos son mujeres postmenopáusicas, por ello, las dos enfermedades suelen coexistir y el estudio de la relación entre ellas es de gran interés¹.

La osteoporosis se produce por una alteración del remodelado óseo por un desequilibrio entre la formación y resorción ósea, con un predominio de la resorción que resulta en una reducción de la resistencia ósea y la aparición de fracturas^{2,3}. La relación entre el RAS y el remodelado óseo viene determinado por la angiotensina, que actúa indirectamente sobre las células del hueso mediante el control de flujo capilar de la médula ósea⁴ o mediante la liberación de mediadores inflamatorios derivados del endotelio y el aumento de la expresión de VEGF que estimula la osteoclastogénesis. La angiotensina actúa directamente sobre los receptores locales en las células de hueso, los osteoblastos y los osteoclastos y modifica el remodelado óseo. La angiotensina II ejerce un efecto perjudicial sobre el hueso al incrementar el recambio óseo mediante un aumento de la producción de RANKL por los osteoblastos, lo que aumenta la actividad de los osteoclastos y reduce su apoptosis. El efecto es causado por la unión del péptido a receptores específicos⁵ AT1 y AT2. El bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede incrementar la masa ósea, aunque los resultados de los diferentes estudios no son concordantes, y reduce las fracturas en casi un 8%⁶. No hay estudios en humanos que evalúen el efecto de ARA 2 sobre marcadores del remodelado óseo.

El arsenal terapéutico disponible en el tratamiento de la hipertensión es muy amplio siendo los Antagonistas del Receptor de la Angiotensina (ARA) un grupo farmacológico ampliamente utilizado. El telmisartan es un ARA II con unas características propias que nos permite obtener unos beneficios adicionales. Además de bloquear el receptor I de la angiotensina, va actuar a través de receptores nucleares claves como el receptor PPAR gamma⁷.

La activación del receptor PPAR gamma por telmisartan induce modificaciones a nivel del metabolismo lipídico y glucídico disminuyendo los niveles de glucosa y modificando el perfil lipídico a una situación más favorable. El telmisartán se comporta como agonista parcial del receptor PPAR gamma actuando de forma independiente del bloqueo del receptor AT1. Por

otra parte, PPARgamma interviene en el control del remodelado óseo aunque con resultados no concordantes. En animales de experimentación se ha observado que la activación del mismo tiene un efecto regulador sobre la expresión de c-fos, mediador clave en la osteoclastogénesis. Un efecto opuesto se ha visto en la activación de osteoclastos inducida por TNF α que es inhibida por agonistas del receptor. En patología humana, población diabética, el empleo de glitazonas que se comportan como agonistas del PPAR gamma se asocia a un descenso de la masa ósea con un perfil desfavorable en los marcadores del remodelado óseo⁸. No hay estudios realizados en hipertensión arterial. El objetivo del presente estudio es valorar el efecto de telmisartan sobre marcadores del remodelado óseo en población hipertensa, marcadores subrogados de masa ósea y fracturas.

Pacientes y métodos

Población

Se evaluaron los datos de pacientes hipertensos de edad superior a 45 años sin otras patologías asociadas, que otorgaron su consentimiento informado por escrito y que acudían a las consultas hospitalarias. El estudio se realizó en las condiciones de actuación médica habituales y de acuerdo a la práctica clínica. Se utilizó la clasificación de la OMS/ISH⁹ que define la hipertensión como presión arterial diastólica y sistólica > 140 o > 90 mmHg, respectivamente. Los criterios de exclusión fueron hipertensión arterial secundaria, etilismo, neoplasia, insuficiencia renal crónica y pacientes incapaces de realizar el seguimiento. El periodo de seguimiento fue de 12 semanas. Los pacientes fueron tratados con 80 mg/día de telmisartan. Terminaron el estudio 31 pacientes (17 varones y 14 mujeres). No completaron el estudio 4 pacientes de características similares a los previos.

Como grupo control (comparativo) empleamos una cohorte histórica de pacientes tratados previamente con IECA (enalapril o quinapril). Las dosis empleadas de IECA fueron 20 mg/día para enalapril y 40 mg/día para quinapril. Se incluyeron 31 pacientes (15 mujeres y 16 varones). El estudio ha sido aprobado por el comité de ética local.

Pruebas bioquímicas

Se tomaron muestras de sangre 09:00-10:30 h, tras 12 horas de ayuno. El suero se divide en partes alícuotas 0,5 ml y se almacenaron a -40 °C. El calcio sérico (TCA), creatinina, albúmina, fosfato, y la fosfatasa alcalina total fueron medidos por un método automatizado en un autoanalizador Technicon Dax (Technicon Instruments, CO EE.UU.). Las concentraciones séricas de P1NP, β -CTX, 25OHD y PTH se determinaron por

Tabla I
Efecto de IECAs y telmisartan sobre tensión arterial, glucosa y perfil lipídico

	IECAs inicial	IECA final	Telmisartan inicial	Telmisartan final
TAS mmHg	159 ± 25	145 ± 19 ^a	156 ± 19	133 ± 15 ^b
TAD mmHg	92 ± 12	89 ± 9	92 ± 9	82 ± 6 ^c
Glucosa mg/dl	105 ± 18	107 ± 24	117 ± 47	115 ± 35
Colesterol mg/dl	222 ± 40	220 ± 38	205 ± 35	217 ± 42
Triglicéridos mg/dl	85 ± 22	82 ± 26	161 ± 116	181 ± 172

a) p = 0,001; b) p = 0,001; c) p = 0,001.

un sistema automatizado de quimioluminiscencia (Elecys 2010, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Alemania). El límite de detección PINP fue de 5 ng/ml (rango de referencia entre 20 y 76 ng/ml), y su coeficientes de variación (CV) intraensayo e interensayo fue de 3,1% y 3,5%, respectivamente¹⁰. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo de β -CTX fueron 4,2% y 4,7% y el límite de detección fue de 0,01 ng/ml¹¹. El límite de detección de niveles de 25 OHD fue de 4 ng/ml, su coeficiente de variación intraensayo fue de 5%, y su coeficiente de variación interensayo fue de 8,5%. En cuanto a la PTH intacta, el límite de detección fue de 6 pg/ml, con un rango normal de 15 a 65 pg/ml. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fueron un 5,4% y 5,9%, respectivamente¹². La osteocalcina total se analizó mediante un kit de ELISA disponible comercialmente (Sistema de inmunodiagnóstico Ltd (IDS Ltd), Boldon, Reino Unido). La sensibilidad del ensayo fue de 0,5 ng/ml y los coeficientes de variación intraensayo y coeficientes de interensayo fueron inferiores a 5,1 y menor que 2,2, respectivamente¹³. La insulina se midió por un ensayo enzimático colorimétrico (Insulin, Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan). La adiponectina se valoró mediante un ELISA (R&D Systems, Inc Mineapolis, USA) con una sensibilidad de 0,246 ng/ml y un rango normal de 865 s 21424 ng/ml. El modelo de homeostasis para valorar la sensibilidad a la insulina (HOMA) se calculó mediante la siguiente fórmula $Homa = \text{glucosa} \times \text{insulina} / 22,5$ ¹⁴.

Estadística

Los datos se procesaron con el programa estadístico SPSS 15.0 (licencia Universidad de Valladolid). Se

realizó estadística descriptiva y la comparación de casos y controles mediante T-student. En aquellas variables de distribución no normal se utilizó estadística no paramétrica.

Resultados

Los dos grupos analizados tenían edad (61 ± 10 años vs 59 ± 12 años) e índice de masa corporal (27 ± 4 vs 28 ± 3) similares. La distribución por sexos no mostró diferencias.

Los pacientes tratados con Telmisartan descienden los niveles de TAS (Tensión Arterial Sistólica) y TAD (Tensión Arterial Diastólica) de forma estadísticamente significativa mientras los pacientes tratados con IECAs disminuyen los valores de tensión arterial sistólica pero la diastólica no muestra cambios. Los valores de glucosa, colesterol y triglicéridos no mostraron cambios en ninguno de los grupos (tabla I).

No se observaron cambios en los parámetros de metabolismo fosfocálcico con los dos tratamientos empleados (tabla II).

El telmisartan no modifico los marcadores del remodelado óseo siendo su efecto neutro sobre los mismos. Tampoco se observaron modificaciones en los niveles de adiponectina, insulina e índice de Resistencia a la Insulina (HOMA). En el grupo tratado con IECAs el único marcador de remodelado óseo analizado fue la osteocalcina. El efecto de los fármacos sobre el mismo fue neutro (26 ± 8 ng/ml vs 25 ± 9 ng/ml, $p = 0,94$). Hay que tener en cuenta que el estudio se realizó 10 años antes y el KIT empleado para su realización fue diferente por lo que las cifras son distintas. Sin embargo, los resultados son similares, no hay cambios estadísticamente significativos (tabla III).

Tabla II
Efecto de IECAs y telmisartan sobre parámetros de metabolismo fosfocálcico

	IECAs inicial	IECA final	Telmisartan inicial	Telmisartan final
Calcio mg/dl	9,5 ± 0,3	9,6 ± 0,4	9,4 ± 0,4	9,4 ± 0,3
Fósforo mg/dl	3,5 ± 0,5	3,8 ± 0,5	3,5 ± 0,4	3,4 ± 0,3
PTHi pg/ml	58 ± 22	67 ± 21	48 ± 22	45 ± 22
25.vitamina D ng/ml	39 ± 23	47 ± 19	21 ± 10	25 ± 8

Tabla III
Efecto de telmisartan sobre marcadores del remodelado óseo

	Telmisartan inicial	Telmisartan final
CTX ng/ml	0,195 ± 0,12	0,221 ± 0,13
PINP ng/ml	39 ± 20	40 ± 19
Osteocalcina ng/ml	11 ± 9	11 ± 5
Adiponectina ng/ml	12 ± 9	13 ± 16
HOMA	6 ± 13	5 ± 6
Insulina ng/ml	12 ± 18	15 ± 14

Los pacientes con déficit de vitamina D tienen una respuesta similar a los pacientes con vitamina D sin deficiencia, estableciendo el punto de corte en 20 ng/ml. La única diferencia es a nivel de la glucosa en sangre. En pacientes sin deficiencia de vitamina D se observa un descenso de la glucemia estadísticamente significativo (tabla IV). A nivel de marcadores no se observan diferencias entre los dos grupos (tabla V).

Discusión

El telmisartan es un antagonista de los receptores de la angiotensina, útil en el tratamiento de la hipertensión, y un agonista parcial de los receptores PPAR gamma que mejora el perfil lipídico y glucídico de los

pacientes. A nivel del metabolismo óseo podría tener un doble efecto de características antagonistas, perjudiciales y beneficiosas, siempre mediado a través de los osteoblastos.

Efecto beneficioso

El efecto beneficioso del telmisartan vendría determinado por el bloqueo de los receptores AT1 a nivel de los osteoblastos que disminuirían la producción de RANKL¹⁵. Esta citocina es el principal mediador de la maduración, proliferación y activación de los osteoclastos, células responsables de la resorción ósea. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias a nivel de CTX, marcador de resorción ósea. El análisis lo hemos realizado en presencia y ausencia de deficiencia de vitamina D, sin apreciar cambios. La hipovitaminosis D con hiperparatiroidismo secundario podría incrementar la resorción ósea y enmascarar el posible efecto beneficioso del telmisartan. Previamente no se había publicado ningún estudio en humanos que analizara este hecho. En estudios realizados en un modelo de rata ovariectomizada, se observó que la administración intravenosa de angiotensina II disminuía los marcadores de formación (Fosfatasa alcalina) e incrementaba los marcadores de resorción (FART y NTX). La administración de olmesartan, antagonista de receptores AT1, bloqueaba este efecto¹⁶. En un modelo de ratas hiper-

Tabla IV
Respuesta a telmisartan en presencia o ausencia de deficiencia de vitamina D

	Telmisartan inicial Deficiencia vitamina D	Telmisartan final Deficiencia vitamina D	Telmisartan inicial No deficiencia	Telmisartan final No deficiencia
TAS mmHg	165 ± 19	141 ± 16 ^a	154 ± 26	129 ± 16 ^b
TAD mmHg	96 ± 10	82 ± 8 ^c	90 ± 8	83 ± 9 ^d
Glucosa mg/dl	108 ± 49	116 ± 35	135 ± 53	119 ± 39 ^e
Colesterol mg/dl	207 ± 40	220 ± 40	200 ± 38	207 ± 31
Triglicéridos mg/dl	168 ± 124	193 ± 202	152 ± 114	157 ± 142

a,b,c,d) p = 0,001; e) p = 0,01.

Tabla V
Respuesta de marcadores del remodelado óseo a telmisartan en presencia o ausencia de deficiencia de vitamina D

	Telmisartan inicial Deficiencia vitamina D	Telmisartan final Deficiencia vitamina D	Telmisartan inicial No deficiencia	Telmisartan final No deficiencia
CTX ng/ml	0,179 ± 0,1	0,224 ± 0,1	0,227 ± 0,15	0,221 ± 0,16
PINP ng/ml	38 ± 19	41 ± 21	36 ± 16	39 ± 18
Osteocalcina ng/ml	12 ± 11	12 ± 4	10 ± 6	11 ± 9
Adiponectina ng/ml	9,3 ± 7,8	8,6 ± 6,2	13 ± 10	17 ± 20
HOMA	6,3 ± 14,4	5,5 ± 7,2	2,8 ± 2,6	3,7 ± 2,7
Insulina ng/ml	15 ± 22	17 ± 17	9 ± 7	13 ± 10

tensas (THM, Tsukuba Hypertension Mouse), se observó osteopenia producida por un incremento de la resorción ósea. La administración de losartan, antagonista AT1, no corrigió la osteopenia mientras que la administración de enalapril sí lo hizo⁵. En nuestro caso no se observaron cambios ni con telmisartan ni con enalapril.

Efecto prejudicial

Las glitazonas, que son agonistas parciales de PPAR gamma, y utilizadas en el tratamiento de la diabetes tipo 2 se han asociado a un descenso de la masa ósea y un aumento del riesgo de fractura de cadera⁷. En un estudio realizado en voluntarios sanos se ha observado un descenso de marcadores de formación ósea tras la administración de rosiglitazona¹⁷. Hecho confirmado en un estudio experimental realizado en ratas donde la administración de rosiglitazona redujo los marcadores de formación asociándose un deterioro de la cantidad y calidad ósea¹⁸. El efecto fue corregido por la administración de Telmisartan. En nuestro caso el fármaco tuvo un efecto neutro.

PPAR γ tiene un efecto en el tejido esquelético regulando la diferenciación de las stem cells mesenquimales hacia adipocitos, en lugar de osteoblastos, siendo responsable su activación del descenso de la formación. Además puede incrementar la producción de RANKL que incrementa el número y la actividad de los osteoclastos, células responsables de la resorción ósea. Por ello la activación de este sistema podría tener un doble efecto perjudicial, disminución de la formación y activación de la resorción. Sin embargo nosotros no lo hemos observado. Una posible explicación es que PPAR gamma contiene una gran variedad de dominios que determina que la unión de un agonista produzca diferentes cambios de conformación con diferentes especificidades y distintas consecuencias. Por ello telmisartan se comporta a nivel óseo de forma diferente a la rosiglitazona, aunque ambos son agonistas parciales de PPARgamma.

Como conclusión podemos decir que el telmisartan tiene un efecto neutro a nivel de los marcadores del remodelado óseo. No se observa descenso de la formación ósea ni cambios en la resorción. Reduce la presión arterial sistólica y diastólica de forma estadísticamente significativa. En pacientes sin deficiencia de vitamina D, telmisartan disminuye los niveles de glucosa.

Referencias

1. Pérez-Castrillón JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Martín-Escudero JC, Igea R et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2003; 16: 233-235.
2. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 2007; 13: 792-801.
3. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-3325.
4. Pérez-Castrillón JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Martín-Escudero JC, Igea R et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2003; 16: 233-235.
5. Asaba Y, Ito M, Wanatabe K, Fukuhara R, Takeshita S, Nimura Y et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hipertensión. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 241-250.
6. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of β -blockers and risk of fracture. *JAMA* 2004; 292: 1326-1332.
7. Benson C, Perdhadsingh HA, Ho CI. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002.
8. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: Use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 178-184.
9. World Health Organization-International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 199; 17: 151-183.
10. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008; 54: 188-196.
11. Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem* 2001; 47: 694-702.
12. Schmidt-Gayk H, Spanuth E, Kottling J et al. Performance evaluation of automated assays for β -crossLaps, N-MID-Osteocalcin and intact parathyroid hormone (BIOROSE Multicenter Study). *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 90-95.
13. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 97-122.
14. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Taylor BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in men. *Diabetologia* 1985; 28: 412-414.
15. Izu Y, Mizoguchi F, Kawamata A et al. Angiotensin II type II receptor blockage increases bone mass. *J Cell Biochem* 2009; 284: 4857-4864.
16. Shimizu H, Nagahami H, Osako MK et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *Faseb J* 2008; 22: 2465-2474.
17. Grey A, Bolland M, Gamble G et al. The peroxisome proliferators-activated receptor gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305-1310.
18. Ma L, Ji JL, Ji H et al. Telmisartan alleviates rosiglitazone-induced bone loss in ovariectomized spontaneous hypertensive rats. *Bone* 2010; 47: 5-11.