

PROPOSITIONS OF THIS THESIS

Bone and phosphate in relation to health, survival and genetic factors

1. The relation between low bone mineral density and increased mortality in men is in part explained by higher mortality from chronic obstructive pulmonary disease.

[Looker, 2014 & this thesis]

2. Bone mineral density of the femoral neck, composed predominantly of cortical bone, is not causally related to arterial calcification.

[Schulz et al, 2004; Chow et al, 2008 & this thesis]

3. Increased serum phosphate levels within the normal range are causally related to coronary artery calcification in the general population, and, as such, must be considered a cardiovascular risk factor.

[Dhingra, 2007 & this thesis]

4. The associations we found between low bone mineral density and increased yet normal phosphate levels with decreased survival, lung emphysema, and coronary artery calcification (P), strongly resemble the premature ageing syndrome described in *Fgf23*^{-/-} and *kl/kl* mouse phenocopies.

[Kuro-o et al, 1997; Shimada et al, 2004 & this thesis]

5. Regardless of kidney function, increased phosphate levels are related to fracture risk in men, especially at trabecular-enriched bones (such as vertebral bodies and wrist); this finding is partly attributable to a predominant synthesis of FGF23 at trabecular osteocytes.

[Pereira et al, 2009; Delgado-Calle et al, 2011 & this thesis]

6. In pregnancy and lactation associated osteoporosis, a persistent low bone mineral density should trigger investigation for secondary causes for osteoporosis, including potential underlying genetic factors.

[this thesis]

7. Bone metabolism plays an important role in the anti-ageing FGF23/Klotho axis, as indicated by osteocytes being the main source of FGF23, *Klotho* being expressed also in osteocytes, and our findings of low bone mineral density being related to decreased survival.

[Riminucci et al, 2003; Komaba et al, 2017; Kuro-o, 2018 & this thesis]

8. Additional evidence to support that bone metabolism plays an important role in ageing and survival is indicated by the findings of nitrogenated bisphosphonates being related to decreased mortality -mediated through a reduction in bone loss and independent of fracture prevention.

[Reid et al, 2020 & Bliuc et al, 2019]

9. The sex difference in the association of serum phosphate with several clinical cardiovascular outcomes is not explained by sex dimorphism in its genetic factors.

[Felsenfeld et al, 1999; Calvo et al, 1988; Kemi et al, 2006 & this thesis]

10. Entropy-based methods (ϵ) are required to disentangle the strong linkage disequilibrium of the Major Histocompatibility Complex (6p21.3) to identify causal variants in genetic association studies (such as in the GWAS of serum phosphate).

[Nothnagel et al, 2002; Hirata et al, 2019 & this thesis]

11. Very early-on global collaboration and sharing of clinical, epidemiological, and genetic data in local infectious disease outbreaks, can limit societal and economic consequences for all countries in potential pan-epidemic outbreaks.

PROPOSICIONES DE ESTA TESIS

Hueso y fosfato en relación con salud, supervivencia y factores genéticos

1. La relación entre baja densidad mineral ósea y aumento en la mortalidad en los hombres se explica parcialmente por una mayor mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

[Looker, 2014 & esta tesis]

2. La densidad mineral ósea del cuello femoral, compuesta predominantemente de hueso cortical, no está causalmente relacionada con calcificación arterial.

[Schulz y otros, 2004; Chow et al, 2008 & esta tesis]

3. El nivel elevado de fosfato sérico - aún dentro del rango normal - está causalmente relacionado con calcificación de las arterias coronarias en la población general, y como tal, debe ser considerado un factor de riesgo cardiovascular.

[Dhingra, 2007 & esta tesis]

4. Las asociaciones que encontramos entre baja densidad mineral ósea y aumento en los niveles normales de fosfato - aún dentro del rango normal - con disminución de la supervivencia, enfisema pulmonar y calcificación de las arterias coronarias (P), se asemejan fuertemente al síndrome de envejecimiento prematuro descrito en fenocopias de ratones *Fgf23*^{-/-} y *kl/kl*.

[Kuro-o et al, 1997; Shimada et al, 2004 & esta tesis]

5. Independientemente de la función renal, el aumento en los niveles de fosfato está asociado con riesgo de fractura en los hombres, especialmente en los huesos enriquecidos en componente trabecular (como los cuerpos vertebrales y el radio distal); este hallazgo es parcialmente atribuible a una síntesis predominante de FGF23 en los osteocitos trabeculares.

[Pereira et al, 2009; Delgado-Calle et al, 2011 & esta tesis]

6. En la osteoporosis asociada a embarazo y lactancia, la persistencia de una densidad mineral ósea disminuida debe desencadenar la investigación de factores secundarios de osteoporosis, incluyendo potenciales factores genéticos subyacentes.

[esta tesis]

7. El metabolismo óseo desempeña un papel importante en el eje anti-envejecimiento FGF23/Klotho, indicado por los siguientes hallazgos: los osteocitos son la fuente principal de FGF23, la expresión de *Klotho* también ocurre en osteocitos, y nuestros hallazgos de baja densidad mineral ósea asociados con disminución en la supervivencia.

[Riminucci et al, 2003; Komaba et al, 2017; Kuro-o, 2018 & esta tesis]

8. La evidencia adicional para apoyar que el metabolismo óseo tiene un papel importante en el envejecimiento y la supervivencia está basada en el hallazgo que los bifosfonatos nitrogenados están relacionados con disminución de la mortalidad - mediada por una reducción en la pérdida ósea e independientemente de la prevención de fracturas.

[Reid et al, 2020 y Bliuc et al, 2019]

9. La diferencia por sexo en la asociación de fosfato sérico con diversos resultados cardiovasculares clínicos no se explica por dimorfismo sexual en los factores genéticos del fosfato.

[Felsenfeld et al, 1999; Calvo et al, 1988; Kemi et al, 2006 & esta tesis]

10. Se requieren métodos basados en entropía (ϵ) para dilucidar el fuerte desequilibrio de ligamiento del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (6p21.3) y así poder identificar las variantes causales en los estudios de asociación genética (como en el GWAS de fosfato sérico).

[Nothnagel y et al, 2002; Hirata et al, 2019 & esta tesis]

11. La implementación de colaboración temprana a nivel global y el intercambio de datos clínicos, epidemiológicos y genéticos durante los brotes locales de enfermedades infecciosas, pueden limitar las consecuencias sociales y económicas para todos los países en potenciales brotes de pandemias.