



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACION EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**NUEVAS APROXIMACIONES EN LA
EVALUACIÓN DE FACTORES PREDICTORES
DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS**

Presentada por Francisco de Asis Campillo Sánchez
para optar al grado de
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Prof. José Luis Pérez Castrillon
Dr. Ricardo Usategui Martín

2023

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por estar siempre ahí, animándome pase lo que pase, sin importar si vienen alegrías o desgracias, y ser siempre un lugar seguro al que volver.

Al Dr. José Luis Pérez Castrillón, por la oportunidad de este proyecto y todo lo que ha venido después.

Al Dr. Ricardo Usategui Martín, por ser durante estos años el impulso para seguir adelante. Sin toda su ayuda, este trabajo no habría sido posible.



Universidad de Valladolid

El Dr. JOSÉ LUIS PÉREZ CASTRILLÓN, Profesor del Departamento de Medicina, Toxicología y Dermatología de la Universidad de Valladolid.

El Dr. RICARDO USATEGUI MARTÍN, Profesor del Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "NUEVAS APROXIMACIONES EN LA EVALUACIÓN DE FACTORES PREDICTORES DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS", que presenta el Licenciado en Medicina Don FRANCISCO DE ASIS CAMPILLO SÁNCHEZ, ha sido realizado bajo su dirección y reúne, a su juicio, todos los requisitos necesarios, para ser presentado ante el tribunal correspondiente, a fin de optar al **Grado de Doctor** por la Universidad de Valladolid.

Para que así conste, se expide el presente certificado.

En Valladolid, a 02 de 10 de 2023

Dr. José Luis Pérez Castrillón

Dr. Ricardo Usategui Martín

ÍNDICES

ÍNDICE

ÍNDICE DE CAPITULOS	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ÍNDICE DE FIGURAS.....	9
RESUMEN	12
INTRODUCCIÓN	19
OSTEOPOROSIS	25
EPIDEMIOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS	26
FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS.....	27
FACTORES QUE AFECTAN LA CALIDAD ÓSEA.....	30
MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA OSTEOPOROSIS.....	32
PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS.....	34
Densitometría ósea (DXA)	34
Escala de hueso trabecular (TBS)	35
Tomografía Cuantitativa Computerizada (QTC).....	36
Ultrasonografía cuantitativa. <i>Quantitative Ultrasonography</i> (QUS).....	37
Densitometría 3D	37
Parámetros sanguíneos	38
Radiografía.....	38
ESCALAS DE RIESGO DE SUFRIR FRACTURA OSTEOPORÓTICA	39
FRAX (herramienta de valoración del riesgo de fractura)	39
Q-Fracture.....	41
Garvan	42
ECOSAP	43

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	44
MEDIDAS GENERALES PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS.....	44
TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS.....	46
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	52
PACIENTES Y MÉTODOS	56
Analítica de sangre venosa	59
Absorciometría dual de rayos X (DXA)	60
Escala de hueso trabecular (TBS)	60
Absorciometría dual de rayos X tridimensional (<i>3-Dimensional Dual-energy X-ray Absorptiometry</i> , 3D-DXA)	60
Herramienta FRAX	61
Análisis estadístico	62
Aspectos éticos	64
RESULTADOS.....	66
Estudio descriptivo de las pacientes incluidas.....	68
Influencia en la calidad ósea de los niveles de insulina, del índice de resistencia a la insulina, de hemoglobina glicada, y del ácido úrico.	80
Factores de riesgo, densitométricos y valores de TBS y FRAX asociados a fractura ósea en una población de mujeres postmenopáusicas.	87
Predicción del riesgo de sufrir fractura ósea en una población de mujeres postmenopáusicas.	93
DISCUSIÓN.....	96
CONCLUSIONES.....	115
DIFUSIÓN DE RESULTADOS	119
BIBLIOGRAFÍA	122
ANEXOS	148
ANEXO 1	148

TABLAS

Tabla 1.	Diferentes antecedentes patológicos y tratamientos de las pacientes incluidas ...	68
Tabla 2.	Valores analíticos al inicio del estudio.	69
Tabla 3.	Tipos de fracturas previas que habían presentado las pacientes antes del inicio del estudio.....	69
Tabla 4.	Tratamientos para la osteoporosis que recibieron las pacientes diagnosticadas de osteoporosis previamente al inicio del estudio.....	70
Tabla 5.	Valores densitométricos de las pacientes incluidas.	71
Tabla 6.	Tipos de fracturas sufridas a lo largo del periodo del estudio.	77
Tabla 7.	Tratamientos para la osteoporosis iniciados por las pacientes diagnosticadas durante el estudio.....	78
Tabla 8.	Tratamientos para patologías diferentes a la osteoporosis que realizaban las pacientes antes del inicio del estudio.	79
Tabla 9.	Características generales de las pacientes osteoporóticas y no-osteoporóticas. ...	80
Tabla 10.	Características generales de la población de estudio estratificada por cuartiles de a HOMA-IR, insulina, HbA1C y ácido úrico.	81
Tabla 11.	Diferencias de parámetros densitométricos estratificados en cuartiles de HOMA-IR, insulina, HbA1C y ácido úrico.	83
Tabla 12.	Análisis de regresión lineal entre parámetros analíticos (HOMA-IR, insulina, HbA1C y ácido úrico) y densitométricos. Modelo 1: Sin ajustar, Modelo 2: ajustado por edad, Modelo 3: ajustado por edad e IMC.	85
Tabla 13.	Resultados de asociación a fractura osteoporótica de los factores de riesgo en el total de las pacientes.	87
Tabla 14.	Resultados de asociación a fractura ósea de los valores densitométricos y TBS en el total de las pacientes.	88
Tabla 15.	Resultados de asociación a fractura ósea de los distintos valores de FRAX (con y sin DMO) en el total de las pacientes.....	89
Tabla 16.	Resultados de asociación a fractura ósea de los factores de riesgo en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.	90
Tabla 17.	Resultados de asociación a fractura ósea de los valores densitométricos y TBS en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.....	91
Tabla 18.	Resultados de asociación a fractura ósea de los distintos valores de FRAX (con y sin DMO) en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.....	92

FIGURAS

Figura 1. Osteoporosis 4 etapas - representación 3D - Foto de stock (2).	25
Figura 2. Radiografía de fracturas vertebrales osteoporóticas vs vertebras normales. (Obtenidas de pacientes de nuestro estudio)	33
Figura 3. Captura de pantalla de herramienta online FRAX https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp	40
Figura 4. Captura de pantalla de herramienta online Q Fracture. https://qfracture.org/	41
Figura 5. Captura de pantalla de herramienta online Garvan. https://www.garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/	42
Figura 6. Captura de pantalla de herramienta online ECOSAP. https://www.ecosap.info/calculation	43
Figura 7. Algoritmo de decisión clínica para tratamiento de osteoporosis postmenopáusica (2).	50
Figura 8. Diagrama de flujo del procedimiento de inclusión y evaluación de las pacientes del estudio.	59
Figura 9. TBS categorizado de las pacientes incluidas al inicio del estudio.....	72
Figura 10. Análisis del FRAX sin incluir la DMO, categorizado para escalas Azagra e internacional para calcular el riesgo de fractura mayor osteoporótica en el total de las pacientes incluidas.	72
Figura 11. Análisis del FRAX sin incluir la DMO categorizado para el riesgo de fractura de cadera en el total de las pacientes incluidas.	73
Figura 12. Análisis del FRAX con DMO categorizado para escalas Azagra e internacional en el riesgo de fractura mayor osteoporótica en el total de las pacientes incluidas en el estudio.	74
Figura 13. Análisis del FRAX con DMO categorizado en el riesgo de fractura de cadera en en total de pacientes incluidas en el estudio.	74
Figura 14. Análisis del FRAX sin DMO categorizado para escalas Azagra e Internacional en el riesgo de fractura mayor osteoporótica de pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.....	75
Figura 15. Análisis del FRAX sin DMO categorizado en el riesgo de fractura de cadera de pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.....	75

Figura 16.	Análisis del FRAX incluyendo la DMO para escalas Azagra e Internacional en el riesgo de fractura mayor osteoporótica de pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.	76
Figura 17.	Análisis del FRAX con DMO categorizado en el riesgo de fractura de cadera de pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.....	77
Figura 18.	Análisis CART para estudiar los principales factores de riesgo asociados al riesgo de sufrir fractura osteoporótica en el total de las pacientes incluidas en el estudio.	93
Figura 19.	Análisis CART para estudiar los principales factores de riesgo asociados al riesgo de sufrir fractura osteoporótica en las pacientes diagnosticadas de osteoporosis.	94
Figura 20.	Análisis CART para estudiar los principales factores de riesgo asociados al riesgo de sufrir fractura osteoporótica en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.	94

RESUMEN

Introducción: la osteoporosis es una enfermedad prevalente que afecta especialmente a las mujeres con el inicio de la menopausia por un conjunto de factores que incluyen la edad y el descenso de estrógenos. El problema principal de esta enfermedad es que suele permanecer asintomática hasta debutar con la aparición de una fractura la cual condiciona de forma importante la morbilidad y mortalidad de la paciente. Por ello, es importante la identificación de pacientes con riesgo de fracturas y poder instaurar medidas preventivas, tanto farmacológicas como de modificación del estilo de vida, que permitan evitar o por lo menos retrasar la aparición de estas complicaciones.

Hipótesis y Objetivos: La identificación de factores de riesgo específicos asociados al riesgo de sufrir fracturas en una población de mujeres postmenopáusicas podría ayudar a su prevención, utilizando el conjunto de herramientas diagnósticas disponibles en la práctica médica.

En este contexto, los objetivos de nuestro estudio fueron identificar parámetros analíticos asociados a la calidad ósea y relacionados con el riesgo de fractura osteoporótica en mujeres postmenopáusicas. Además, identificar parámetros densitométricos utilizando las tecnologías de densitometría 3D y TBS asociados con el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas. Con todo ello poner a prueba la capacidad de las herramientas diagnósticas disponibles para predecir el riesgo de fractura en la población de mujeres postmenopáusicas.

Material y Métodos: Se realizó un estudio longitudinal de 8 años de duración en una población de mujeres postmenopáusicas, osteoporóticas y no osteoporóticas. A todas ellas se les realizó una historia clínica protocolizada, analítica sanguínea, DMO de columna y cadera, y el FRAX con y sin DMO. A los 8 años se identificaron las fracturas que se fueron produciendo. Además de realizar una estadística paramétrica y no paramétrica con SPSS 21.1, se realizó un método del árbol de clasificación y regresión (CART) para evaluar las posibles interacciones entre los factores de riesgo de fractura.

Resultados: Se incluyeron 276 pacientes postmenopáusicas. Pasados los 8 años de seguimiento, 72 pacientes (24,6%) sufrieron fractura y 17 (6,2%) también sufrieron una segunda fractura. Las mujeres en el cuartil 4 (Q4) de HOMA-IR presentaron valores más altos de densidad mineral ósea volumétrica (vDMO), pero no de TBS. El aumento fue

mayor en el compartimento trabecular que en el compartimento cortical. Se obtuvieron resultados similares para la insulina. Las mujeres ubicadas en el Q4 de ácido úrico presentaron también valores más altos de vDMO. Después de ajustar por el índice de masa corporal (IMC), se mantuvo la significancia estadística para TBS, insulina, HOMA-IR, HbA1c y ácido úrico. Los resultados del análisis CART nos mostraron que el principal factor de riesgo para sufrir una fractura osteoporótica tras 8 años de seguimiento fue el haber sufrido fracturas previas. Entre las pacientes que habían sufrido una fractura previa, el tener una DMO del cuello femoral menor de 0,67 fue el principal factor de riesgo.

Conclusiones: Entre los parámetros analíticos se encontró una relación significativa entre niveles de HOMA-IR, insulina, HbA1C y ácido úrico, y parámetros densitométricos en diferentes regiones, resaltando la importancia de considerar estos parámetros como indicadores de riesgo y calidad ósea en la evaluación de mujeres postmenopáusicas de nuestra población. La herramienta FRAX en combinación con los parámetros analíticos y densitométricos en el análisis permitió una evaluación más precisa y personalizada del riesgo. Estas herramientas son valiosas para la identificación temprana de mujeres postmenopáusicas con mayor riesgo de fractura en función de parámetros clínicos y de pruebas complementarias sencillas de realizar y establecer medidas terapéuticas más eficaces.

Introduction: Osteoporosis is a prevalent disease that particularly affects postmenopausal women due to factors such as age and declining estrogen levels. The main problem with this disease is that it often remains asymptomatic until a fracture occurs, significantly impacting patient morbidity and mortality. Therefore, identifying patients at risk of fractures and implementing preventive measures, both pharmacological and lifestyle modifications, to prevent or at least delay the occurrence of these complications is crucial.

Hypothesis and Objectives: The identification of the specific risk factors associated with the risk of fractures in a postmenopausal women population could aid in their prevention, utilizing the available diagnostic tools in medical practice. The objectives of our study were to identify analytical parameters associated with bone quality and fracture risk in postmenopausal women. Additionally, we aimed to identify densitometric parameters using 3D densitometry and TBS technologies associated with the risk of osteoporotic fractures. Overall, we sought to test the predictive capacity of available diagnostic tools for fracture risk in the postmenopausal women population.

Materials and Methods: We conducted an 8-year longitudinal study in a population of postmenopausal women, including those with and without osteoporosis. A standardized clinical history, blood analysis, DXA scans of the spine and hip, and FRAX with and without DXA were performed for all participants. Fractures that occurred during the 8-year follow-up period were identified. Statistical analysis, both parametric and non-parametric, was conducted using SPSS 21.1. Additionally, a Classification and Regression Tree (CART) method was employed to assess potential interactions between fracture risk factors.

Results: The study included 276 postmenopausal patients. After the 8-year follow-up, 72 patients (24.6%) experienced fractures, and 17 (6.2%) suffered a second fracture. Women in quartile 4 (Q4) of HOMA-IR had higher values of volumetric bone mineral density (vBMD) but not TBS. The increase was higher in the trabecular compartment than in the cortical compartment. Similar results were observed for insulin. Women in Q4 of uric acid also had higher vBMD values. After adjusting for body mass index (BMI), statistical significance was maintained for TBS, insulin, HOMA-IR, HbA1c, and uric acid. CART analysis results indicated that the main risk factor for osteoporotic fracture after

8 years of follow-up was a history of previous fractures. Among patients with previous fractures, having a femoral neck BMD less than 0.67 was the main risk factor.

Conclusions: Among analytical parameters, a significant relationship was found between HOMA-IR, insulin, HbA1C, uric acid, and various densitometric parameters. These findings underscore the importance of considering these parameters as indicators of fracture risk and bone quality evaluation in postmenopausal women in our population. The combination of FRAX with analytical and densitometric parameters allowed for a more precise and personalized assessment of fracture risk. These tools are valuable for early identification of postmenopausal women at higher fracture risk based on clinical parameters and simple complementary tests, enabling the implementation of more effective therapeutic measures.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

DMO: Densidad mineral ósea

TBS: Escala de hueso trabecular

QTC: Tomografía cuantitativa computerizada

QUS: Ultrasonografía cuantitativa

DXA: Absorciometría dual de rayos X o Densitometría ósea

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

DOES: *Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study*

FR: Factor de riesgo

SERMs: Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

THS: Terapia Hormonal sustitutiva

IMC: Índice de Masa Corporal

HOMA-IR: Modelo de homeostasis para valoración de resistencia a la insulina

PTH: Paratohormona

HbA1C: Hemoglobina glicada A1C

CART: Árboles de clasificación y regresión

aDMO: Área de densidad mineral ósea

sDMO: Densidad mineral ósea estandarizada.

vDMO: Densidad mineral ósea volumétrica.

mCT: Tomografía microcomputerizada

DS: desviación estándar

IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

RANK-L: Ligando del receptor activador del factor nuclear κ -B

IL-6: Interleucina 6

TNF alfa: Factor de necrosis tumoral

M-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral

INTRODUCCIÓN

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una baja densidad mineral ósea (DMO), alteraciones en la microarquitectura del tejido óseo y la correspondiente fragilidad que provoca. Es un proceso crónico que se asocia con la edad, diversas enfermedades y tratamientos. Está influenciada por factores hereditarios, ambientales y del estilo de vida. Los cambios en el hueso conllevan una disminución de la resistencia del mismo y un incremento de la fragilidad ósea. Todo ello resulta en unos huesos más frágiles y un aumento del riesgo de fractura (Figura 1) (1).

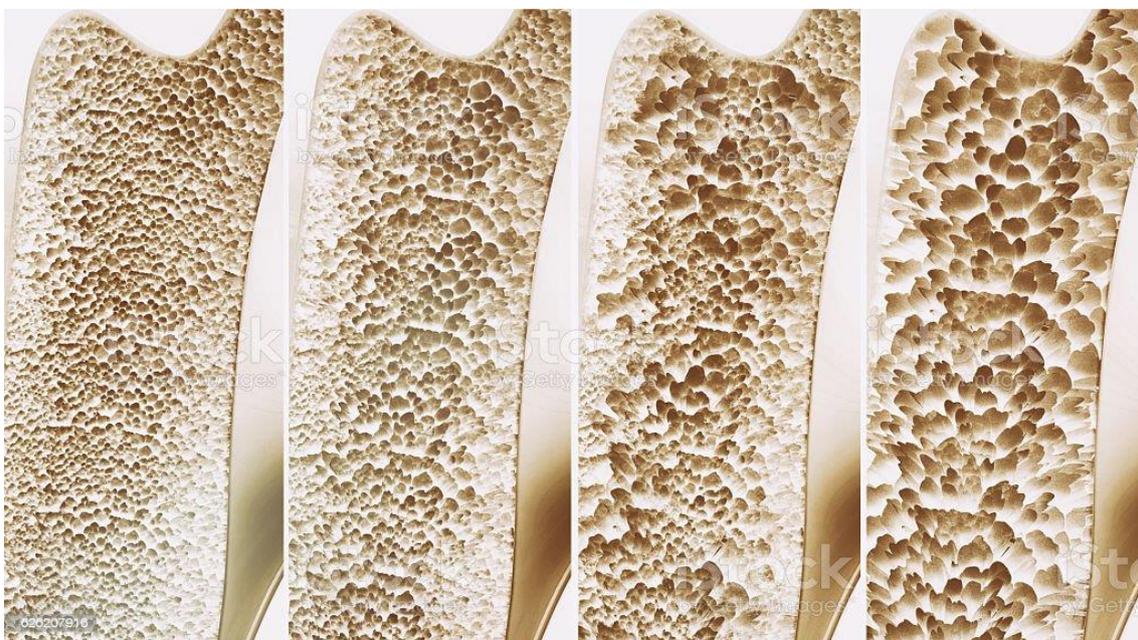


Figura 1. Representación 3D de cuatro etapas de degradación ósea durante la osteoporosis (Foto de stock) (2).

Las complicaciones clínicas asociadas con la fractura por fragilidad u osteoporótica incluyen el incremento en la morbilidad (dolor, discapacidad física, peor calidad de vida, etc.), incremento del riesgo de padecer nuevas fracturas (incluso en un corto período de tiempo) y el incremento de la mortalidad. Todas estas complicaciones conllevan importantes trascendencias a nivel clínico, social y económico (3). En este sentido, el diagnóstico precoz de la osteoporosis y riesgo de fractura es crucial. Además, en los

últimos años se ha avanzado en las terapias disponibles para frenar e incluso revertir el avance de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS

A partir de los resultados del primer estudio multicéntrico de ámbito nacional diseñado para evaluar la incidencia y prevalencia de las fracturas de cadera en España en pacientes de más de 60 años (4), se estima una prevalencia de 7,20 fracturas de cadera por fragilidad por cada 1.000 habitantes/año durante el 2003 y una incidencia mensual de $0,60 \pm 0,04$ fracturas de cadera por 1.000 habitantes/año. El 33% de los pacientes habían padecido una fractura previa y las localizaciones más frecuentes en España fueron: muñeca (34,85%), cadera contralateral (21,1%) y en columna (20,3%) (4). Dicha tasa de incidencia es similar a otras declaradas previamente en Europa (5), aunque ligeramente inferior que los valores de los países escandinavos (6) y las tasas de los Estados Unidos de América (7). Sin embargo, los valores son mayores que los informados en otros estudios multinacionales (3) y de otras partes del mundo, como países mediterráneos (8) o países africanos (9). El mayor porcentaje de mujeres afectadas de fractura de cadera reflejado en el estudio de Herrera A. et al (74% mujeres vs. 26% hombres) es consistente con otros estudios (6,10,11,12) siendo explicada por la mayor incidencia de osteoporosis y por el efecto de la edad. Los resultados de las tasas de incidencia de fracturas de cadera indican que se incrementan exponencialmente con la edad (6% en 60-70 años hasta 48% en 80-90 años), cifras también consistentes con las de otros estudios publicados (4,6,9,12).

En cuanto a la prevalencia de osteoporosis en la población de Castilla y León, centrándonos en los datos de los hospitales de la provincia, se encontró una prevalencia de entre 21 y 25% en mujeres y del 11,3% en hombres mayores de 50 años, con el 50% de las mujeres presentando osteopenia. Además, mostraron que la incidencia de fracturas osteoporóticas en mujeres mayores de 50 años era una media de 15 por cada 1.000 mujeres-año, siendo la fractura de cadera la más común (13,14,15).

Estudios de otras áreas de España arrojan resultados similares. Uno realizado en la región de Oviedo encontró que la incidencia de fracturas osteoporóticas en mayores de 50 años era de 14,6 por cada 1.000 personas-año, siendo la fractura vertebral la más común en mujeres y la fractura de cadera la más común en hombres (16). Por otro lado, un estudio multicéntrico llevado a cabo en Andalucía describió una incidencia de 12,4 fracturas por cada 1.000 personas-año en mayores de 65 años, siendo la fractura de cadera la más frecuente (17).

FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

La pérdida de la DMO ocurre más tempranamente en las mujeres y experimenta una aceleración al cesar la producción de estrógenos. Inicialmente el ritmo de pérdida aumenta en la perimenopausia y en los primeros años después de la menopausia, para posteriormente disminuir e igualarse al de los varones. El ritmo de pérdida de DMO en los primeros años de la postmenopausia varía de forma importante. En la gran mayoría de las mujeres, este ritmo de pérdida regresa a niveles similares a los años previos al climaterio. En los hombres, las fracturas por fragilidad se producen con niveles de DMO más elevados que los observados en las mujeres y las tasas de mortalidad después de una fractura de cadera son mayores que en las mujeres (18,19).

La osteoporosis es una enfermedad que resulta de la alteración en el remodelado óseo ocasionando un desequilibrio entre formación y resorción con un predominio de esta última resultando en un descenso de la resistencia ósea y aparición de fracturas. El remodelado óseo es un proceso fisiológico cuyas funciones son la renovación permanente del esqueleto para conseguir un hueso adecuado biomecánicamente y aportar los minerales (calcio, fósforo, magnesio) necesarios para las distintas necesidades del organismo.

Consta de una fase inicial de resorción ósea seguida de otra de formación estando ambas reguladas por factores generales, endocrinos, y locales, paracrinos. Entre los factores endocrinos ocupan un papel determinante las hormonas calciotropas (PTH y vitamina D) y las hormonas sexuales, principalmente estrógenos y en menor medida andrógenos. Otras hormonas como las hormonas tiroideas, la hormona del crecimiento y la leptina juega un papel menor (1). Entre los factores locales hay diversas citocinas y factores de crecimiento que regulan el proceso jugando un papel clave las citocinas inflamatorias, IL-1 , IL-6 y TNF- α (20) . En todo este proceso existe una vía final común, el sistema RANK/RANKL/OPG que interviene en la regulación de la resorción.

Existe un equilibrio entre formación y resorción ósea hasta la tercera década, de tal forma que la misma cantidad de hueso destruida por los osteoclastos es formada por los osteoblastos. A partir de este momento predomina la resorción mediada por osteoclastos, incrementándose la misma en el periodo perimenopáusico y menopáusico precoz coincidiendo con la caída de estrógenos.

Las dos formas más frecuentes de osteoporosis son la osteoporosis postmenopáusica y la osteoporosis senil o involutiva. El comportamiento del remodelado es diferente. En la osteoporosis postmenopáusica se producen dos situaciones, aumento de la actividad de los osteoclastos y aumento del número de unidad de remodelación activas, mientras que en la osteoporosis involutiva predomina el descenso de formación dependiente de los osteoblastos.

La población diana del ensayo está constituida por mujeres postmenopáusicas, en el periodo reciente de la misma, menos de 10 años desde la última regla. Durante este periodo se produce un incremento de la pérdida ósea siendo el elemento clave de la misma el hipogonadismo. Durante el mismo se produce una disminución de la concentración de estrógenos y un incremento de gonadotropinas (FSH, LH). Este descenso estimula la producción de TNF α por los linfocitos T que provoca una “up-regulation “ en la liberación de IL-7 por células B (21,22). Esta citocina actúa a nivel de

osteoblastos incrementando la liberación de RANKL (23). Esta proteína actúa sobre el receptor RANK localizado en la superficie de los precursores de osteoclastos y en osteoclastos, incrementando el número y la actividad de los mismos. Ello conlleva un incremento de la destrucción ósea con pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura que disminuye la resistencia y facilita la aparición de fracturas. Posiblemente la elevación de gonadotropinas (FSH) acelera la velocidad de destrucción ósea condicionada por la caída de estrógenos.

Por otra parte, la osteoporosis secundaria se produce por diversas causas que alteran la homeostasis ósea. Por ejemplo, la enfermedad de Cushing, que se caracteriza por un exceso de producción de cortisol, aumenta la reabsorción ósea y disminuye la formación ósea. Los tratamientos farmacológicos que alteran el metabolismo óseo, como los glucocorticoides, los inhibidores de la aromatasas y los antagonistas de los receptores de estrógenos, también pueden producir osteoporosis secundaria. Las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal, producen una estimulación crónica del sistema inmunitario que altera la homeostasis ósea y produce osteoporosis secundaria. La malnutrición, especialmente la deficiencia de calcio y vitamina D, también contribuye al desarrollo de osteoporosis secundaria (24).

Cabe destacar dentro de los tipos de osteoporosis, la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Osteoporosis que se produce como resultado del tratamiento crónico con glucocorticoides. Los glucocorticoides son una clase de medicamentos antiinflamatorios que se utilizan para tratar una variedad de enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide y el asma. Los glucocorticoides aumentan la reabsorción ósea y disminuyen la formación ósea, lo que conduce a una pérdida de masa ósea y a un aumento del riesgo de fracturas. La osteoporosis inducida por glucocorticoides es una forma grave de osteoporosis que se produce en una proporción significativa de pacientes que reciben este tratamiento de forma crónica (25).

FACTORES QUE AFECTAN LA CALIDAD ÓSEA

La calidad ósea es un factor determinante en la resistencia del hueso y su capacidad para soportar cargas mecánicas (25). Los factores que afectan la calidad ósea incluyen la microarquitectura ósea, la composición mineral y la calidad de las proteínas de la matriz extracelular (26). La microarquitectura ósea es la estructura tridimensional del hueso, que incluye la DMO, el tamaño y la forma del hueso, así como la cantidad y disposición de las trabéculas. Una baja DMO y una estructura trabecular desorganizada se asocian con una mayor fragilidad ósea y un mayor riesgo de fracturas por fragilidad (27).

Uno de los principales factores que afectan al remodelado óseo es la edad. A medida que envejecemos, la actividad de los osteoblastos disminuye, lo que lleva a una reducción en la formación de nuevo tejido óseo. Esto a su vez, puede provocar una disminución de la DMO y aumentar el riesgo de fracturas por fragilidad. Un estudio de 2013 demostró que la disminución de la actividad de los osteoblastos estaba asociada con la disminución de la masa ósea (28). Otro factor que afecta al remodelado óseo es la nutrición. La ingesta adecuada de nutrientes como calcio, vitamina D y proteínas es esencial para mantener la salud ósea y evitar la pérdida de su masa (29). Un estudio de 2018 demostró que la deficiencia de vitamina D estaba asociada con una mayor pérdida de masa ósea en las mujeres postmenopáusicas (30). Además, como hemos mencionado antes, los niveles de hormonas también influyen en el remodelado óseo, siendo la disminución de niveles de estrógenos la que ha demostrado mayor relación con una disminución en la formación ósea y aumento de su resorción (31).

La composición mineral también influye en la calidad ósea. La principal fase mineral del hueso es la hidroxiapatita, pero también contiene otros minerales como carbonato y magnesio. Una alteración de la composición mineral, como una disminución del contenido de calcio, puede afectar a la resistencia del hueso (32). Por último, la calidad de las proteínas de la matriz extracelular también es importante en la calidad ósea. Estas proteínas, como el colágeno, proporcionan la resistencia y elasticidad necesarias para el

hueso. Las alteraciones en la calidad de estas proteínas pueden afectar negativamente la resistencia del hueso (28).

Además de los factores que afectan a la calidad ósea, existen otros que influyen en el remodelado óseo. El remodelado óseo es un proceso dinámico que implica la resorción y formación constantes de tejido óseo nuevo. Este proceso está regulado por una compleja interacción entre células óseas, hormonas y factores de crecimiento. Uno de los principales factores que puede afectar el remodelado óseo es el envejecimiento. Con la edad, la resorción ósea supera la formación de hueso nuevo, lo que puede resultar en una disminución de la masa ósea y una mayor fragilidad ósea. Además, como hemos mencionado antes, se ha demostrado que las hormonas sexuales como el estrógeno y la testosterona también influyen en el remodelado óseo. La disminución de los niveles de estrógeno en las mujeres posmenopáusicas y la disminución de los niveles de testosterona en los hombres pueden acelerar la pérdida ósea y aumentar el riesgo de fracturas (31).

El ejercicio también puede afectar el remodelado óseo. El ejercicio de carga, como el levantamiento de pesas, puede estimular la formación de hueso nuevo, mientras que el ejercicio aeróbico, como la carrera o el ciclismo, puede no tener el mismo efecto (32). Los factores nutricionales también son importantes en el remodelado óseo. El calcio y la vitamina D son esenciales para la formación de hueso nuevo. La deficiencia de calcio y vitamina D puede resultar en una disminución de la masa ósea y aumentar el riesgo de fracturas (32). Por último, el uso de ciertos medicamentos también puede afectar el remodelado óseo. Como hemos mencionado previamente, los glucocorticoides que se utilizan comúnmente para tratar la inflamación, pueden aumentar la resorción ósea y disminuir la formación de hueso nuevo, lo que puede resultar en una pérdida ósea acelerada y aumentar el riesgo de fracturas (33).

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa que no presenta manifestaciones clínicas hasta la aparición de una fractura (34). Como señalan varios autores, "la mayoría de los pacientes asumen que si no tienen síntomas no tienen osteoporosis, y solo consultan cuando presentan dolores musculoesqueléticos, especialmente en cadera, espalda o pies, asociándolos a aparición de la misma" (35). Según Kanis et al. (2013), "La mayoría de los pacientes con fractura osteoporótica no están diagnosticados ni tratados, lo que aumenta el riesgo de futuras fracturas y discapacidad" (36). Los pacientes suelen relacionar los dolores musculoesqueléticos con causas mecánicas, descartando la posibilidad de tener osteoporosis. Por lo tanto, es importante que los médicos estén alerta ante pacientes con factores de riesgo y realicen un diagnóstico precoz para evitar futuras fracturas (37).

Fractura osteoporótica

Las fracturas por fragilidad o fracturas osteoporóticas son aquellas que suceden espontáneamente o secundarias a pequeños traumas, como caída desde mismo nivel o menos, los cuales en condiciones normales no provocarían fractura. Estas fracturas son consecuencia de la menor DMO y mayor fragilidad ósea (Figura 2) (34). Las fracturas osteoporóticas no se deben confundir con las fracturas por estrés, cuyo mecanismo de fractura es el daño repetido sobre la misma estructura.

Los lugares más frecuentes de fractura por fragilidad son la columna (fracturas vertebrales por compresión), cadera y muñeca; pero también puede ocurrir en humero, costillas, pelvis (34). En el caso de las fracturas vertebrales, las más frecuentes, hasta un 70% por ciento de estas fracturas son asintomáticas y se diagnostican de forma casual al realizar radiografías de tórax o abdomen por otras causas (38). En segundo lugar, las fracturas de cadera tienen una incidencia general de un 15% de mujeres y un 5% de hombres hasta los 80 años (18).

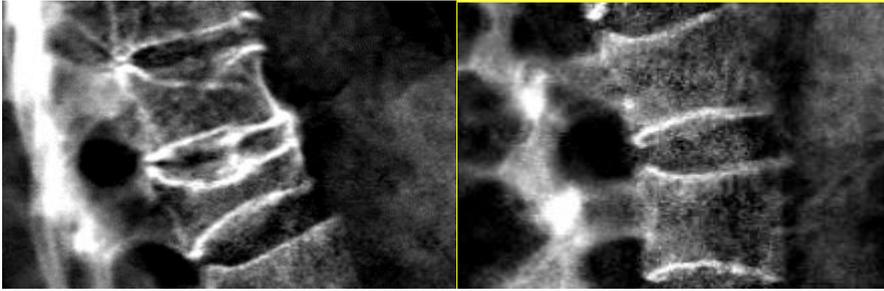


Figura 2. Radiografía de fracturas vertebrales osteoporóticas vs vertebrales normales. (Obtenidas de pacientes de nuestro estudio)

Las fracturas por fragilidad están asociadas con un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes mayores. Según un estudio de 2019, las personas mayores que sufrieron una fractura por fragilidad tuvieron un mayor riesgo de desarrollar discapacidad, pérdida de independencia y mortalidad en comparación con los que no tuvieron una fractura (39). Además, estas fracturas pueden limitar la movilidad y la calidad de vida, lo que a su vez puede llevar a un mayor riesgo de caídas y lesiones adicionales. Las fracturas por fragilidad también están asociadas con un aumento significativo del riesgo de mortalidad en pacientes mayores. Según el estudio de Johnell et al., las personas mayores que sufrieron una fractura de cadera tuvieron un aumento del 27% en el riesgo de mortalidad durante los primeros 12 meses después de la fractura, en comparación con las que no tuvieron una fractura (40). Además, las fracturas por fragilidad también pueden limitar la movilidad y la calidad de vida, lo que a su vez puede llevar a un mayor riesgo de caídas y lesiones adicionales.

En España, se ha referido que las fracturas osteoporóticas ocurren en personas de edad avanzada, de predominio femenino, que mayoritariamente ingresan en centros hospitalarios y que precisan de una intervención quirúrgica (41). La mortalidad por este tipo de fractura es mayor en los varones, globalmente se sitúa alrededor del 5% durante el ingreso (42) y aumenta al 15-20% en el primer año. La discapacidad estimada es elevada, en torno al 20- 60% (18). Es conocido que la incidencia de la fractura de fémur está aumentando de manera absoluta debido al envejecimiento progresivo de la población, aunque recientemente se observa una tendencia al estancamiento, e incluso

un descenso, cuando se ajusta por población en las mujeres menores de 80 años y en algunos países industrializados analizados (41).

PRUEBAS DIAGNOSTICAS Y DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS.

Existen diversas pruebas diagnósticas en el manejo de la osteoporosis. Permiten evaluar la DMO y el riesgo de fractura. Algunas de las más comunes son densitometría ósea, tomografía computarizada, análisis de sangre y radiografías, extendiéndose en los últimos años el uso de modelos de evaluación del riesgo de fracturas.

Densitometría ósea (DXA)

La densitometría ósea (DXA) mide el contenido mineral del hueso en función del área, obteniéndose la DMO para un área del hueso determinada. La DXA es la mejor herramienta clínica para el diagnóstico de osteoporosis y el seguimiento de la misma en el tiempo. Es por ello el método más extendido en el mundo para la valoración de la densidad mineral ósea (39). Múltiples estudios han demostrado la utilidad a la hora de predecir riesgo de fractura por fragilidad de la densitometría ósea en diferentes localizaciones (42,43,44,45)

En lo que al lugar de medida se refiere, en mujeres candidatas a examen de DMO mediante DXA se recomienda la medición en columna y en cadera porque es en estas localizaciones donde las fracturas tienen un mayor impacto en la salud de la paciente. Además, la medición de DMO en cadera es la que tiene un mayor valor predictivo para el riesgo de fractura. En los casos en los que se realiza tratamiento farmacológico de la osteoporosis, la medición de DMO en columna es la que tiene menor variabilidad y puede detectar más precozmente la respuesta a las terapias (44). La gran mayoría de los estudios señalan que el riesgo de fractura es inversamente proporcional a la densidad ósea (46,47,48,49,50,51,52,53,54) aunque hay discrepancias sobre la importancia de medir la DMO en una zona concreta para estimar el riesgo de fractura (55,56,57,58,45).

La densitometría proporciona tres valores, masa total (g/cm²), T-score, Z-score. T-Score se refiere a la diferencia de DMO entre el paciente y los adultos jóvenes de la población de referencia (59,60).

Una DMO con un T-Score menor de 2,5 desviaciones estándar de la población de adultos jóvenes de referencia supone diagnóstico de osteoporosis, siempre y cuando otras causas de baja DMO, como puede ser la osteomalacia, se hayan descartado (60). Una DMO con un T-Score de entre 1 y 2,5 desviaciones estándar de la población de adultos jóvenes de referencia supone diagnóstico de osteopenia. Una DMO está considerada como normal cuando tiene un T-Score entre los valores de 1 desviación estándar de la población de adultos jóvenes de referencia. Aunque el mayor riesgo de fractura lo tienen los pacientes con osteoporosis, los pacientes con valores de T-Score compatible con el diagnóstico de osteopenia tienen un riesgo de fractura aumentado con respecto a la población general (60).

Otras técnicas diferentes a la densitometría, midiendo otras áreas del esqueleto han demostrado poder predecir el riesgo de fractura en cierta medida, pero los valores de T-Score obtenidos no son intercambiables y deben tener sus propios umbrales (59,60)

El Z-Score se refiere a la diferencia de DMO entre el paciente y la de la población de referencia de su misma edad. Un valor <2 desviaciones estándar debe hacernos buscar causas secundarias de pérdida mineral ósea, como tratamiento corticoideo prolongado (60)

Escala de hueso trabecular (TBS)

La escala de hueso trabecular, conocida habitualmente por sus siglas en inglés TBS (*Trabecular Bone Score*) es un software que se incorpora a las máquinas de densitometría de las últimas generaciones. Permite una valoración complementaria para el riesgo de fractura y la monitorización de las terapias contra la osteoporosis. Su

funcionamiento se basa en la recogida de datos a nivel de la columna lumbar para obtener un índice en escala de grises que nos da información orientada a la calidad del hueso. La evaluación del TBS es especialmente útil en la identificación de los pacientes con un riesgo de fractura osteoporótica que puede ser subestimado por la DXA convencional.

En términos de rangos de diagnóstico para el TBS, se han propuesto los siguientes criterios:

- TBS normal: Se considera un TBS dentro del rango normal cuando está por encima de 1,350 (o su equivalente en otras escalas).
- TBS deteriorado: Un TBS deteriorado se define como un valor por debajo de 1,200 (o su equivalente en otras escalas).

Estos rangos de diagnóstico pueden variar según el software y las escalas utilizadas. Es importante tener en cuenta las especificaciones proporcionadas por el fabricante y las recomendaciones clínicas vigentes al interpretar los resultados del TBS (61).

El TBS también puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con osteoporosis y evaluar el riesgo de fractura en los casos en que los pacientes presenten otras enfermedades que afectan la calidad del hueso, como la diabetes o la enfermedad renal crónica (62).

No es una técnica diagnóstica para osteoporosis y no debe usarse como tal, pero esta técnica puede ser un complemento para la valoración del riesgo (63,64).

Tomografía Cuantitativa Computerizada (QTC)

Técnica que muestra DMO en parámetros volumétricos (vDMO) en mg/cm³ a nivel de la cadera y columna. Tiene la ventaja de poder diferenciar la capa cortical de la trabecular con mayor facilidad que la DXA convencional (50,65). Diversos estudios han mejorado la aplicación de la QTC en la predicción del riesgo de fractura (50, 66,67,68). Por otra parte,

su equivalencia con el T-Score de la DXA convencional ha sido validada para el diagnóstico de osteoporosis (65,69).

Aunque hoy en día es considerada la técnica como el Gold Standard para medir la calidad ósea, no se recomienda su uso en la práctica diaria. Ello se debe, por una parte, debido a la alta exposición a radiación comparativamente a la densitometría convencional y, por otra, al alto coste que supone cada uno de los estudios realizados mediante esta técnica.

Ultrasonografía cuantitativa. (*Quantitative Ultrasonography (QUS)*)

Es una técnica que, en vez de medir la DMO, mide la capacidad de transmisión de ultrasonidos a través de huesos de las extremidades, además de la forma en que las superficies óseas reflejan estos ultrasonidos. Los valores se devuelven en forma de velocidad de transmisión y atenuación de ultrasonidos que son traducidos en un índice cuantitativo (70).

Hoy en día no se puede usar aun para diagnóstico ni valoración de osteoporosis al no tener tablas contrastadas y aun no disponer de suficientes estudios para ello. Si que se dispone de estudios con respecto a la predicción de riesgo de fracturas (70,71,72,73,74) por lo que es una tecnología prometedora.

Densitometría 3D

La densitometría tridimensional (3D) es una técnica que utiliza un software específico para analizar los modelos generados por los sistemas de densitometría ósea más avanzados. El software 3D-Shaper se utiliza para evaluar la densidad volumétrica del hueso cortical y trabecular en la región proximal del fémur. Este programa utiliza un modelo estadístico en tres dimensiones que se ajusta a la imagen densitométrica, lo que permite obtener un modelo personalizado en 3D que representa la forma y distribución de la DMO en el área de interés (75).

Este software proporciona medidas de parámetros no obtenidos en densitometrías habituales, incluyendo la vDMO en los compartimentos cortical, trabecular e integral, la densidad mineral ósea superficial cortical y el grosor cortical. Estos parámetros proporcionan información adicional sobre la calidad ósea y pueden ser útiles para una evaluación más precisa del riesgo de fracturas y la monitorización de la densidad mineral ósea en pacientes con enfermedades óseas (76).

Parámetros sanguíneos

Los niveles sanguíneos calcio, fósforo, vitamina D y hormonas relacionadas con la salud ósea, como la hormona paratiroidea (PTH) y el estrógeno en mujeres y testosterona en hombres, son importantes en el manejo de la enfermedad. Si los niveles de calcio y fósforo están anormales, pueden indicar un problema metabólico subyacente, mientras que los niveles bajos de vitamina D pueden contribuir a la osteoporosis. Si los niveles de PTH están elevados, puede indicar la existencia de un hiperparatiroidismo que puede asociarse a una disminución en la densidad mineral ósea (59).

También se pueden realizar análisis de sangre pueden medir los niveles de ciertas proteínas, como el colágeno tipo I y el péptido N-terminal del colágeno tipo I, que están relacionados con la formación y la resorción ósea (77), marcadores del remodelado óseo

Radiografía

La radiografía no debería utilizarse como prueba diagnóstica de osteoporosis, debe reservarse para sospecha clínica de fractura.

Independientemente de que no se considere una prueba diagnóstica, se debe valorar la presencia de fracturas asintomáticas en toda radiografía de columna hecha por otras causas (78). Los criterios de Genant son una herramienta utilizada para identificar las fracturas vertebrales osteoporóticas. Estos criterios utilizan una escala semicuantitativa de 4 puntos para evaluar la morfometría vertebral en las radiografías de la columna vertebral, teniendo en cuenta la pérdida de altura vertebral y la deformidad angular (79).

Esta herramienta es ampliamente utilizada en la evaluación clínica y en la investigación de la osteoporosis.

En la interpretación de las pruebas diagnósticas anteriormente expuestas, se utilizan los criterios diagnósticos establecidos por la OMS y la IOF. En este sentido, el diagnóstico de osteoporosis se puede hacer en base a alguno de los siguientes criterios:

- Presencia de fractura por fragilidad
- T-Score < 2,5.

Por otra parte, y como medida adicional de diagnóstico de osteoporosis en mujeres postmenopausicas muchas guías clínicas aceptan la necesidad de iniciar tratamiento ante la sospecha de osteoporosis cuando el conjunto de factores de riesgo muestra un elevado riesgo de fractura. Por ejemplo, las guías americanas (80) consideran indicación terapéutica cuando la probabilidad FRAX a 10 años de fractura mayor osteoporótica es > 20% o el riesgo de fractura de cadera es > 3%.

ESCALAS DE RIESGO DE SUFRIR FRACTURA OSTEOPORÓTICA

Existen diversos modelos de evaluación del riesgo de fracturas, que tienen en cuenta diversos factores de riesgo.

FRAX (herramienta de valoración del riesgo de fractura)

Es una calculadora accesible vía web (Figura 3), que calcula el riesgo de fractura a 10 años. Calcula por separado el riesgo de fractura de cadera y el riesgo de fractura mayor osteoporótica. Utiliza factores de riesgo de fractura añadiendo o no la densidad mineral del cuello femoral. Fue desarrollado en 2008 por un equipo de la Universidad de Sheffield y se basa en los datos recolectados de diferentes estudios prospectivos,

observacionales, tanto en hombres como mujeres de distintas etnias (81). El algoritmo de FRAX permite introducir valores de densidad mineral ósea en g/cm² obtenidos mediante DXA o si fuera el caso mediante QTC aunque este último no es de elección por su baja disponibilidad, alto coste y aumento de radiación.

El FRAX ha sido validado en 26 cohortes, lo cual permite una razonable confianza en la estimación del riesgo de fractura de acuerdo a los factores específicos de la paciente (82). Los algoritmos de predicción FRAX específicos de cada país se pueden configurar en la calculadora de la página Web y permiten introducir los valores de la mayoría de los sistemas actuales de DXA.

Aunque la herramienta de FRAX está validada únicamente para pacientes osteoporóticas sin tratamiento, los resultados de un gran estudio de cohortes prospectivas sugieren que FRAX permitiría predecir riesgo de fracturas en mujeres que hayan seguido o estén siguiendo una terapia de tratamiento para la osteoporosis (83).

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **España** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD

Peso de Conversión
libras kg

Conversión Altura
pulgadas cm

00938048
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Figura 3. Captura de pantalla de herramienta online FRAX <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>

Q-Fracture

La herramienta electrónica de Q-Fracture (Figura 4) está basada en una cohorte prospectiva de Reino Unido, la cual recopiló los datos de 357 centros con respecto a más de 2 millones de hombres y mujeres con edades comprendidas entre 30 y 85 años. Tiene en cuenta los factores de riesgo de tabaquismo, consumo de alcohol, tratamiento con corticoides, antecedentes familiares de fractura y causas secundarias de osteoporosis. A diferencia de FRAX también incluye el historial de caídas y no tienen en cuenta la DMO. Tiene una validación interna (misma población) y externa (mediante otros registros de centros médicos). Los resultados en cuanto a predicción de riesgo de fractura de cadera son comparables en Q-Fracture y en FRAX para población británica, pero no está validada en otros países (84,85,86).

EL uso de Q-Fracture es poco frecuente en nuestro medio, y está disminuyendo en Inglaterra debido a su uso más complejo y a no incluir valores densitométricos. Esto va en contra de los múltiples estudios que demuestran la utilidad del control de la DMO para la valoración del riesgo de fracturas (87).

The screenshot shows the 'Welcome to the QFracture®-2016 risk calculator' web page. The interface is divided into two main sections: a form for entering patient data and a text area for information and recommendations.

Form Section (Left):

- About you:** Age (30-99): 64; Sex: Male (selected), Female; Ethnicity: White or not stated.
- Clinical information:** Smoking status: non-smoker; Alcohol status: none; Diabetes: none.
- Family and Home:** Do either of your parents have osteoporosis hip fracture?; Do you live in a nursing or care home?; Have you had a wrist spine hip or shoulder fracture?
- Medical History:** History of falls?; Dementia?; Cancer?; Asthma or COPD?; Heart attack, angina, stroke or TIA?; Chronic liver disease?; Chronic kidney disease (stage 4 or 5)?; Parkinson's disease?; Rheumatoid arthritis or SLE?; Malabsorption eg Crohn's disease, ulcerative colitis, coeliac disease, steatorrhea or blind loop syndrome?; Endocrine problems eg thyrotoxicosis, hyperparathyroidism, Cushing's syndrome?; Epilepsy or taking anticonvulsants?; Taking antidepressants?; Taking steroid tablets regularly?; Taking oestrogen only HRT?; Leave blank if unknown.
- Body mass index:** Height (cm):; Weight (kg):

Text Section (Right):

- Welcome to the QFracture®-2016 risk calculator:** http://qfracture.org
- Reset** | **Information** | **Publications** | **About** | **Copyright** | **Contact Us** | **Algorithm** | **Software**
- Welcome to the QFracture®-2016 Web Calculator.** You can use this calculator to work out your risk of developing any osteoporotic (i.e. hip, wrist, shoulder or spine) fracture or hip fracture alone by answering some simple questions.
- The QFracture®-2016 algorithms have been developed by Julia Hippisley-Cox and Carol Coupland and are based on routinely collected data from many thousands of GPs across the country who have freely contributed data to the QRResearch database for medical research.
- QFracture®-2016 has been developed for the UK population, and is intended for use in the UK. All medical decisions need to be taken by a patient in consultation with their doctor. The authors and the sponsors accept no responsibility for clinical use or misuse of this score.
- The science underpinning the QFracture® equations was published in the BMJ online on the 22nd May 2012. See the publications page for a link.
- QFracture is recommended for use in England and Wales**
 - NICE: Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture
- QFracture is recommended for use in Scotland**
 - SIGN 147: Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures
 - 4.2.4 Summary Fracture-risk assessment should be carried out, preferably using QFracture, prior to DXA in patients with clinical risk factors for osteoporosis and in whom antiosteoporosis treatment is being considered.

Figura 4. Captura de pantalla de herramienta online Q Fracture. <https://qfracture.org/>

Garvan

La herramienta online de Garvan (Figura 5) se generó utilizando datos de fractura y factores de riesgo del estudio DOES (*Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study*). Predice a 5-10 años el riesgo absoluto de fracturas por fragilidad, utilizando los factores de riesgo de edad, sexo, historia de caídas, fracturas por fragilidad previas ocurridas posteriormente a los 50 años y la densidad mineral ósea a nivel del cuello femoral. La herramienta usa el peso en Kg cuando no se dispone de la densidad mineral ósea (88,89)



FRACTURE RISK CALCULATOR

Fill out the following to estimate your fracture risk

Full Name
(optional)

Sex? Male
 Female

Age

Fractures since the age of 50
(excluding major trauma, e.g. car accidents)

Falls over last 12 months

Do you have a Bone Mineral Density (BMD) measurement? Yes
 No

T-scores ?

OR

Densitometer by DXA GE Lunar
 by DXA Hologic

Actual BMD
g/cm²

Disclaimer

The results produced by our calculator should serve as a guide only. If concerned about your fracture risk, it is also important to consult your doctor or a bone specialist.

I have read and understand the disclaimer

Calculate Risk Factor →

Figura 5. Captura de pantalla de herramienta online Garvan. <https://www.garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/>

ECOSAP

Herramienta destinada a establecer el nivel de riesgo de fractura no vertebral por fragilidad de una determinada paciente (Figura 6) y que deriva del estudio Ecografía Ósea en Atención Primaria (ECOSAP): cohorte de 5.201 mujeres de 65 años o más, atendidas en centros de atención primaria de España. Recientemente se ha publicado el algoritmo y dada la complejidad del cálculo matemático, se ha desarrollado una calculadora de fácil uso y libre acceso en Internet (www.ecosap.info) (90). El análisis matemático realizado para la validación del algoritmo ha mostrado que este presenta una buena discriminación y calibración para la estimación del riesgo (91). Las ventajas del algoritmo ECOSAP son la utilización de una herramienta de medida de la calidad ósea fácilmente accesible a los médicos de atención primaria, como es la ecografía cuantitativa del calcáneo (91), la sencillez de la evaluación de los FR clínicos (edad, caídas en el año anterior, antecedentes familiares (primer grado) de fractura, antecedentes personales de fractura por fragilidad, ingesta de calcio inferior a 250 mg/día), el haberse generado en una población exclusivamente española en lugar de en cohortes anglosajonas y asiáticas, donde el perfil de FR es diferente a nuestra población de mujeres mayores, y el hecho de incluir fracturas no vertebrales más significativas, incluyendo las de húmero y pierna. Como limitaciones, no se incluía en riesgo de fracturas vertebrales y el de ser sólo aplicable a mujeres de 65 años o más.

The screenshot shows the 'NON-SPINAL FRAGILITY FRACTURE RISK CALCULATOR' interface. At the top, it says 'Calculate Risk' and features the ECOSAP logo. The main form contains several input fields and radio buttons:

- At least one fall in the last year? (radio buttons for Yes and No, with No selected)
- History of first-degree relatives fractures? (radio buttons for Yes and No, with No selected)
- Personal history of fragility fracture after age 35? (radio buttons for Yes and No, with No selected)
- Daily calcium from dairy products consumption* (radio buttons for < 250 mg/day and ≥ 250 mg/day, with ≥ 250 mg/day selected)
- Age (years) (text input field with a note: 'Age must be between 65 and 100 years')
- QUI (%) (text input field with a note: '% - QUI(%) must be between 20% and 200%')

Below the form are two buttons: 'Calculate Risk' and 'Reset fields'. At the bottom, there are navigation links: 'Home', 'Intro', 'Calculators', and 'Print', along with a small Spanish flag icon and a copyright notice: 'Programmed by J.Vila and S.Mojal. Copyright © 2007. All rights reserved.'

Figura 6. Captura de pantalla de herramienta online ECOSAP. <https://www.ecosap.info/calculation>

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Es importante detectar y tratar la osteoporosis posmenopáusica de forma temprana para poder prevenir fracturas y mejorar la calidad de vida de las mujeres afectadas (92). Las opciones de tratamiento incluyen cambios en el estilo de vida, así como medicamentos que reducen la resorción ósea o aumentan la formación ósea (93). El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente y debe basarse en la evaluación de su riesgo de fractura (94).

El tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas incluye una combinación de terapia farmacológica y no farmacológica. La terapia farmacológica puede incluir bisfosfonatos, Denosumab, Teriparatida, estrógenos/SERMs o Romosozumab. Los cambios en el estilo de vida (adecuada dieta, evitando el tabaco y el alcohol), como el aumento de la actividad física y la ingesta adecuada de calcio y vitamina D, también son importantes en el tratamiento de la osteoporosis.

Medidas generales para la prevención de la osteoporosis

La osteoporosis es una condición que afecta principalmente a las mujeres postmenopáusicas, y es caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea, lo que aumenta el riesgo de fracturas. Para prevenir la pérdida de masa ósea, es importante seguir ciertas medidas generales en el estilo de vida. Estas medidas incluyen la incorporación de ejercicio físico moderado, el abandono del hábito tabáquico, la reducción del consumo de alcohol, la prevención de caídas y el evitar el uso de fármacos que aumenten la pérdida de masa ósea, como los glucocorticoides. Además, se debe mantener una dieta adecuada con una ingesta adaptada de calcio y vitamina D.

Ejercicio físico para la prevención de fracturas: El ejercicio físico regular es un factor importante para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas. El ejercicio tiene efectos directos en la densidad mineral ósea, mejorándola, así como efectos indirectos al fortalecer los músculos y mejorar el equilibrio, lo que ayuda a prevenir

caídas que pueden resultar en fracturas. Es importante mantener una regularidad en la práctica del ejercicio a largo plazo, ya que los beneficios se pierden rápidamente si se deja de realizar. (95).

Tabaco y consumo de alcohol: El consumo de tabaco está fuertemente relacionado con la osteoporosis. Fumar acelera la pérdida de masa ósea y aumenta el riesgo de fracturas, debido a la reducción en la absorción de calcio. Por lo tanto, es recomendable abandonar el hábito tabáquico para prevenir la osteoporosis. (96,97).

Del mismo modo, el consumo excesivo de alcohol también se ha asociado directamente con la pérdida de masa ósea. Se considera que un consumo excesivo de alcohol corresponde a más de 3 unidades al día, siendo una unidad igual a 8-10 gramos de alcohol. Reducir el consumo de alcohol puede ayudar a prevenir la osteoporosis y reducir el riesgo de fracturas. (98)

Dieta adecuada, calcio y vitamina D: La dieta juega un papel fundamental en la prevención y manejo de la osteoporosis. Una dieta ideal debe incluir suficientes proteínas y contenido calórico, así como las dosis necesarias de calcio y vitamina D. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es esencial para mantener una buena salud ósea.

La cantidad óptima de ingesta diaria de calcio y vitamina D sigue siendo un tema controvertido, debido a la variabilidad en las poblaciones, dosis y respuestas obtenidas en diferentes estudios. Sin embargo, se sugiere una ingesta diaria de alrededor de 1200 mg de calcio, proveniente de la dieta y suplementos, y unas 800 unidades internacionales de vitamina D en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con osteoporosis.

Se recomienda que al menos la mitad de la ingesta de calcio y vitamina D provenga de la dieta. En casos donde sea necesario, se puede recurrir a la suplementación, ajustando las dosis según los niveles en sangre de cada paciente (99,100,101,102).

TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS

Además de las medidas generales mencionadas, existen opciones terapéuticas para la osteoporosis posmenopáusica que se elegirán según el perfil de la paciente (Figura 7). Estos incluyen:

BIFOSFONATOS: Los bifosfonatos son una familia de compuestos que disminuyen la resorción ósea al inhibir la actividad de los osteoclastos. Son ampliamente utilizados en el tratamiento inicial de la osteoporosis posmenopáusica debido a su eficacia, seguridad y costo (102,103). El Alendronato, el Risendronato, el Ibandronato y el Zoledronato son bifosfonatos que han demostrado reducir el riesgo de fracturas de cadera y columna, siendo el alendronato el más utilizado (104,105).

Alendronato: ha demostrado que aumenta la DMO a nivel de la columna lumbar y de la cadera tanto en estudios de tratamiento como de prevención de mujeres osteoporóticas (evidencia 1a). A la dosis de 70 mg/semana reduce las fracturas vertebrales, las no vertebrales y las de cadera en torno a un 45%, un 25-30% y un 45-55% respectivamente (106). Por reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y las de cadera, tiene un papel definido en el tratamiento de la osteoporosis (107).

Risedronato: La eficacia en prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia ha sido revisada recientemente en una revisión sistemática y metaanálisis en red (108,109).

Ibandronato: Disminuye el riesgo de fractura vertebral en torno a un 60%, pero no disminuye las no vertebrales. En un metaanálisis que incluyó ensayos sobre fármacos para la osteoporosis se observó que el ibandronato parecía tener menor eficacia antifracturas que otros Bifosfonatos (110).

Zoledronato: Se administra por vía intravenosa, la dosis de 5 mg/año disminuye las fracturas vertebrales, las no vertebrales y la de cadera en un 70%, 25% y 40% respectivamente (111). Un metaanálisis en red no encontró diferencias entre los

bifosfonatos estudiados en cuanto a la prevención de fracturas (112), mientras en otros dos el zoledronato se mostró más eficaz que otros bifosfonatos (113,114).

DENOSUMAB: Denosumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el ligando del receptor activador del factor nuclear κ -B (RANK-L), disminuyendo así la resorción ósea. (115). Estudios clínicos han demostrado que su administración subcutánea cada 6 meses produce incrementos de masa ósea similares a los observados con alendronato. Además, se ha observado una disminución rápida y significativa de los marcadores de resorción ósea (116). El potente efecto antirresortivo, se traduce en una disminución del riesgo de fractura, y además este efecto beneficioso sobre el riesgo de fractura parece mantenerse durante el tratamiento, al menos durante 10 años (117).

En los meses siguientes a la retirada del fármaco se observa un aumento de los marcadores de recambio óseo y una pérdida de la masa ósea ganada con estabilización posterior en valores basales. En algunos pacientes ello se ha asociado a fracturas vertebrales múltiples (118). Por eso, la interrupción del tratamiento con denosumab se debe seguir de la administración de un bifosfonato a los seis meses de la última dosis (119).

CALCITONINA: Aunque puede disminuir ligeramente el riesgo de fracturas vertebrales, la ausencia de efecto sobre fracturas periféricas y un aumento del riesgo de tumores con el tratamiento a largo plazo han llevado a descartar su uso como tratamiento de la osteoporosis (120).

THIAZIDAS: Aunque diversos estudios observacionales sugieren que el tratamiento con tiazidas se asocia a una mayor masa ósea y una reducción del riesgo de fractura (121), no disponemos de datos que permitan recomendar su uso en el tratamiento de la osteoporosis.

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS (SERMs): Los moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos (SERM) son compuestos que se unen al receptor de los estrógenos, inhibiendo la resorción ósea. El raloxifeno es el

único SERM aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en España. Ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Sin embargo, su efecto sobre las fracturas no vertebrales es limitado (122).

ROZOSUMAB: es un anticuerpo neutralizante de la esclerostina. La esclerostina inhibe la activación de la vía Wnt, esencial en la actividad osteoblástica. Diversos estudios experimentales y clínicos han demostrado que el romosozumab tiene un efecto dual, aumenta la formación, pero también disminuye la resorción ósea. El romosozumab induce aumentos notables de la DMO tanto en columna como en cadera.

Sus efectos anabólicos desaparecen al cabo de 6-12 meses de tratamiento, por lo que se administra durante periodos de un año, tras lo que debe administrarse un antirresortivo para mantener o incrementar la DMO.

El romosozumab tiene un papel creciente en el tratamiento de la osteoporosis por disminuir el riesgo de fracturas, tanto vertebrales como periféricas, pero deben valorarse los posibles riesgos cardiovasculares y las contraindicaciones específicas (108, 123,124,125)

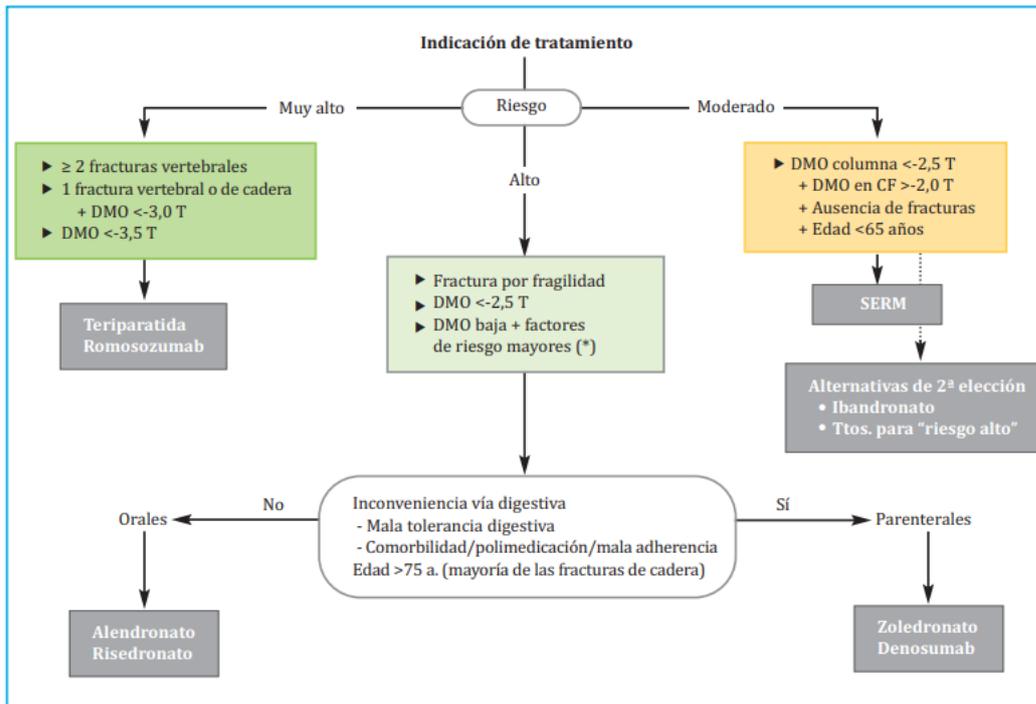
TERIPARATIDA: La teriparatida es una forma sintética de la hormona paratiroidea (PTH) que se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis grave. Se administra mediante inyecciones diarias y ha demostrado que aumenta la densidad mineral ósea, especialmente en la columna lumbar, y reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave. Sin embargo, su uso está limitado a un máximo de dos años debido a preocupaciones sobre el riesgo de osteosarcoma (126).

ABALOPARATIDA: Es un análogo de la región 1-34 del PTHrP (péptido relacionado con la PTH). Recientes ensayos clínicos y metaanálisis encontraron una reducción del riesgo de fractura vertebral frente a placebo, de fracturas no vertebrales y de muñeca (127,128). Está aprobado en EE.UU., pero no en Europa, por lo que no está disponible aún en España para uso habitual.

TERAPIA DE HORMONAL SUSTITUTIVA (THS): es otra opción de tratamiento para la osteoporosis posmenopáusica. Consiste en la administración de hormonas femeninas, como estrógenos y progestágenos, con el objetivo de compensar la deficiencia hormonal que se produce durante la menopausia. La THS se ha demostrado eficaz en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. (129).

Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia anti fracturas de los estrógenos. Un metaanálisis en red reciente muestra que la terapia estrogénica (con o sin progesterona) reduce un 34% el riesgo de fractura vertebral; un 29% el de fractura de cadera y un 21% el de fracturas no vertebrales (108). En enfermas con osteoporosis que reciben estrógenos por presentar un síndrome climatérico, pueden considerarse adecuados para el tratamiento del trastorno óseo.

Es importante tener en cuenta que el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica debe ser individualizado y basado en la evaluación de los factores de riesgo y las necesidades específicas de cada paciente.



Ttos: tratamientos; SERM: modulador selectivo del receptor de estrógenos; (*): sobre todo si $T \leq -2$ y factores fuertemente asociados con el riesgo de fractura, como hipogonadismo, menopausia precoz, o tratamiento con glucocorticoides o antagonistas de hormonas sexuales. Estos criterios generales pueden necesitar adaptación en virtud de otros factores clínicos determinantes del riesgo de fractura, las características de los pacientes individuales y sus preferencias.

Figura 7. Algoritmo de selección del tratamiento inicial en la osteoporosis postmenopáusica (130).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La osteoporosis es un problema de salud caracterizado por la baja densidad ósea, lo que la hace altamente susceptible a fracturas, especialmente en mujeres postmenopáusicas. El desafío en estas pacientes radica en que muchas veces se diagnostica después de ocurrir una fractura, por ello el objetivo de nuestro estudio fue intentar una mejora en la predicción de la susceptibilidad antes de que ocurra la fractura.

En este sentido la hipótesis de nuestro trabajo fue que la identificación de factores de riesgo específicos, asociados al riesgo de sufrir fracturas, en una población de mujeres postmenopáusicas de nuestro medio, podría ayudar a su prevención, utilizando el conjunto de herramientas diagnósticas disponibles en la práctica médica.

Ello nos podría permitir tomar las medidas, tanto farmacológicas como de modificación del estilo de vida, que permitieran evitar o por lo menos retrasar en el tiempo la aparición de estas complicaciones.

En este contexto, los objetivos de nuestro estudio fueron:

1. Identificar parámetros analíticos que puedan estar asociados a la calidad ósea y estar relacionados con el riesgo de fractura osteoporótica en mujeres postmenopáusicas.
2. Identificar parámetros densitométricos utilizando las tecnologías de densitometría 3D y TBS que puedan estar asociados con el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas.
3. Poner a prueba la capacidad de predicción de fractura de las herramientas diagnósticas disponibles para predecir el riesgo de fractura en la población de mujeres postmenopáusicas sometidas a estudio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Inicialmente se desarrolló un estudio en el que se incluyeron pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión generales de: mujeres con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses y diagnóstico o sospecha de osteoporosis. Para el diagnóstico de osteoporosis se siguieron los criterios clínicos establecidos por la *National Osteoporosis Foundation's Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis* (131). Las pacientes fueron incluidas de forma aleatorizada desde la Unidad de Densitometría del Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid, España). En el Anexo 1 se incluye la hoja de la recogida de variables.

Los criterios de exclusión establecidos en nuestro estudio fueron: ser varón, mujer premenopáusica, presencia de diabetes tipo 1 o tipo 2, y ausencia de firma del consentimiento informado. El diagnóstico de diabetes se estableció según el criterio de la guía de la Asociación Americana de Osteoporosis (HbA1C mayor a 6.5% y/o una concentración de glucosa en plasma en ayunas igual o superior a 126 mg/dl (7.0 mmol/l) (132).

De cada una de las pacientes candidatas a ser incluidas en el estudio se recogieron datos demográficos (edad, sexo), factores relacionados con el estilo de vida (altura, peso, índice de masa corporal (IMC) hábito tabáquico y enólico), patologías previas, historia familiar de osteoporosis, caídas, fracturas previas, medicación pasada y presente (tiacidas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores androgenicos, betabloqueantes, hormona tiroidea, anti-resortivos óseos, terapia hormonal sustitutiva, terapia anabólica, corticoterapia...). Dichos datos se recogieron cuando se inició el estudio (datos basales) y tras los 8 años de seguimiento.

A cada una de las pacientes se le llevó a cabo un estudio óseo que consistió en analítica de sangre, DXA, TBS y DXA-3D. Posteriormente, se valoraron las radiografías laterales de columna que se hubieran hecho durante esos 8 años, para identificar fracturas incidentales aplicándose los criterios de Genant para su clasificación (133). Finalmente, de cada una de las pacientes también se calculó FRAX (Figura 8).

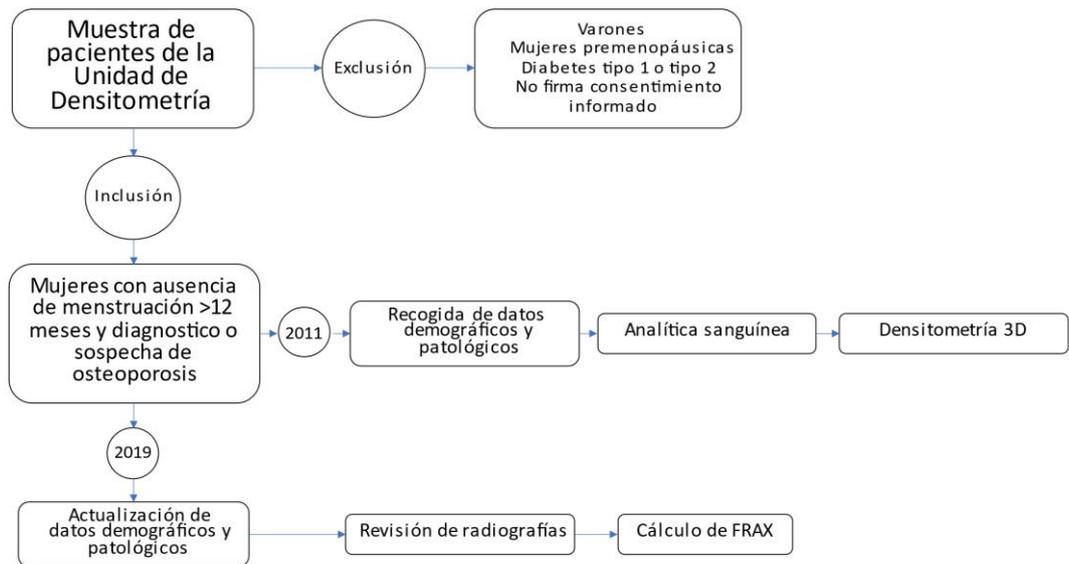


Figura 8. Diagrama de flujo del procedimiento de inclusión y evaluación de las pacientes del estudio.

Analítica de sangre venosa

De cada paciente se tomó una muestra de sangre venosa, la cual se procesó en el laboratorio central del Hospital Rio Hortega de Valladolid. La toma de muestra se realizó entre las 8 y las 11 a.m. tras 8 horas de ayuno de las participantes. Posteriormente, las muestras se congelaron a -20°C previamente a las determinaciones analíticas.

Los parámetros analíticos que se estudiaron en las pacientes del estudio incluyeron: Vitamina D, insulina, ácido úrico, hormona paratohormona (PTH), glucosa, hemoglobina A1C, colesterol total, colesterol- LDL y colesterol- HDL. Los niveles de glucosa se calcularon mediante el auto-analizador Hitachi 917. Los niveles de insulina se determinaron mediante ensayo por inmuno-absorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, EIA). La resistencia a la insulina se determinó mediante HOMA. Para los análisis de ácido úrico se utilizó un procedimiento colorimétrico en un analizador químico clínico AU5800-Beckman Coulter For. Las determinaciones de vitamina D y PTH se realizaron mediante un inmunoensayo electroquimioluminiscente semi-automático (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, GmbH).

Absorciometría dual de rayos X (DXA)

El escaneado DXA se realizó en las participantes localizando el estudio en la cadera y en la columna lumbar mediante un densitometro Prodigy (GE Healthcare, Madison, Wisconsin, EEUU) de acuerdo a las recomendaciones de fabricante. El área de densidad mineral ósea (aBMD) se calculó a nivel de la espina lumbar (L1-L4), cuello del fémur, y cadera total. El T-score se evaluó utilizando los datos de referencia en base a edad de la población española. El Z-score se evaluó utilizando los datos de referencia en base a la edad de la población española. Estos valores de referencia se utilizan para comparar la densidad mineral ósea medida en el paciente con la densidad mineral ósea esperada para su edad y sexo, lo que permite determinar el riesgo de fractura y la presencia de osteoporosis.

Escala de hueso trabecular (TBS)

El TBS se evaluó a nivel de la columna lumbar (L1-L4) utilizando el sistema iNsight 2.1 (Med-Imaps, Merignac, Francia). Este sistema es capaz de calcular el TBS a partir de las imágenes DXA de columna lumbar adquiridas previamente, sin necesidad de realizar una exploración adicional. El TBS se expresa en una escala numérica continua que va de 0 a 1, donde valores más altos indican una mejor calidad del hueso trabecular.

Absorciometría dual de rayos X tridimensional (3-Dimensional Dual-energy X-ray Absorptiometry, 3D-DXA)

Para la densitometría 3D de nuestro estudio, el software 3D-SHAPER® (versión 2.9, Galgo Medical, Barcelona, España) se utilizó para obtener el análisis 3D desde escaneados DXA de cadera. Este método utiliza un modelo estadístico 3D de forma y densidad del fémur proximal construido a partir de una base de datos de QTC de hombres y mujeres de raza caucásica. Una vez obtenido el modelo 3D del fémur proximal específico para cada paciente, el software derivó medidas 3D de las regiones

de interés del fémur, incluyendo la densidad mineral ósea cortical, trabecular e integral, en mg/cm^3 , basadas en DXA. Además, se obtuvo la densidad mineral ósea de superficie cortical, en mg/cm^2 , calculada como la multiplicación de la densidad mineral ósea volumétrica cortical en mg/cm^3 y el grosor cortical en cm.

Cabe destacar que la precisión del 3D-SHAPER en las mediciones se ha corroborado mediante comparaciones con trabajos previos de QTC (134,135).

Herramienta FRAX

Una vez recopilados los datos demográficos y clínicos de cada paciente, además de su DMO se procedió a introducirlos en la herramienta FRAX en su formato de calculadora en línea.

Se seleccionó el cálculo en base a población española y se ingresaron de cada paciente la edad, el sexo, el peso, la altura, presencia o no de fracturas previas, antecedentes de fractura de cadera de los padres, uso de tabaco actual o de alcohol (más de 3 unidades/día), uso de corticoides, padecimiento de artritis reumatoide u osteoporosis secundaria.

Con estos datos se realizó un primer cálculo sin uso de la DMO en cuello femoral y posteriormente ingresando también la DMO de cada paciente. Con ello se obtuvieron 4 medidas: estimación del riesgo de fractura en el paciente en un período de 10 años y el riesgo de fractura de cadera específicamente, primero sin DMO y posteriormente ambas en función de DMO. Los resultados se presentaron en forma de porcentaje, lo que indica la probabilidad de sufrir una fractura en el período de tiempo mencionado.

Estos resultados se clasificaron utilizando 2 escalas de riesgo: Primero en función de la Escala que se aplica a nivel internacional (36) en Riesgo Alto y Riesgo Bajo; y a continuación según la Escala de Azagra (ajustada para la población española) (136) en Riesgo Alto, Riesgo Intermedio y Riesgo Bajo.

Análisis estadístico

Para presentar nuestros resultados, utilizamos diferentes métodos de análisis de datos. Para las variables continuas, usamos la media \pm la desviación estándar (DS). Por otro lado, para las variables categóricas utilizamos las frecuencias absolutas(n) y relativas(%). En la comparación de las variables categóricas, se aplicó el test Chi-cuadrado, mientras que, para estudiar la distribución de las variables, utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov. Además, aplicamos el test ANOVA para las variables paramétricas y para las variables no paramétricas o bien la prueba de U de Mann-Whitney (cuando era una comparativa de 2 grupos) o la prueba de Kruskal-Wallis (cuando la comparativa era de más de 2 grupos). Los p-valores fueron ajustados según diferentes factores, como la edad, medicación presente y pasada, los niveles de vitamina D y PTH, factores del estilo de vida, y los factores de riesgo de osteoporosis.

Se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple para estudiar la asociación entre HOMA, insulina, HbA1C, ácido úrico y parámetros densitométricos. Se aplicaron tres modelos en función del ajuste aplicado. En el modelo 1, los análisis de la regresión lineal se ajustaron con la medicación presente y pasada, los niveles de Vitamina D y PTH, factores del estilo de vida, la presencia de osteoporosis y los factores de riesgo de osteoporosis. En el modelo 2, los análisis de la regresión lineal se ajustaron con la medicación presente y pasada, los niveles de Vitamina D y PTH, factores del estilo de vida, la presencia de osteoporosis, los factores de riesgo de osteoporosis y la edad. En el modelo 3, los análisis de la regresión lineal se ajustaron con la medicación presente y pasada, los niveles de Vitamina D y PTH, factores del estilo de vida, la presencia de osteoporosis, los factores de riesgo de osteoporosis, la edad y el IMC. En todas las comparaciones se realizó un ajuste de Bonferroni.

Se realizó un análisis mediante árboles de clasificación y regresión (CART), se utilizó para evaluar las posibles interacciones entre los factores de riesgo de fractura asociados estadísticamente con el haber sufrido fractura tras los 8 años de seguimiento. El análisis CART es un método de partición binario que produce una estructura gráfica que se

asemeja a un árbol de decisión (137). Esto permite la identificación de subgrupos de sujetos con un mayor riesgo de sufrir fractura osteoporótica. El conjunto de pacientes que contiene la muestra completa se clasifica en grupos en función de un factor dependiente (en este caso: pacientes que han sufrido fractura vs. pacientes que no han sufrido fractura). En el procedimiento se examinan todos los posibles factores (o variables) independientes y se selecciona el que esté más estrechamente asociado con respecto a la variable dependiente y se crean dos nuevos grupos (nodos). El proceso de partición se repite en cada nodo y se detiene cuando no hay asociación estadística entre la variable dependiente y las variables independientes, o cuando el tamaño de la muestra del grupo es pequeño. En el análisis CART también se aplicó el ajuste de Bonferroni.

En todas las comparaciones el valor de p considerado significativo fue de $< 0,05$. Todos los análisis fueron realizados utilizando el programa estadístico SPSS en su versión 22.0 (SPSS, Chicago, IL, EEUU).

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo experimental se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 2008 (138), con la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética del Hospital Rio Hortega (Valladolid, España) y de acuerdo a la normativa de la Ley de Protección de Datos Española (LO 15/1999) y las especificaciones pertinentes (RD 1720/2007). Todas las pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron un consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS PACIENTES INCLUIDAS

Nuestro trabajo incluyó el estudio y seguimiento de 276 pacientes. Estas pacientes fueron mujeres postmenopáusicas cuya **edad** media al inicio del estudio fue de $61,08 \pm 8,43$ años. El **peso** medio fue de $36,67 \pm 10,49$ Kg. La **talla** media fue de $157,52 \pm 5,58$ cm. El **IMC** calculado fue de $25,67 \pm 4,04$. La práctica totalidad de las pacientes era de **etnia** caucásica ($n=274, 99,6\%$), un único caso fue de etnia hispánica (0.4%).

En referencia a los datos ginecológicos, la **edad de la menarquia** fue de $13,03 \pm 1,46$ años y la **edad de la menopausia** fue de $47,99 \pm 5,75$ años. Las pacientes tuvieron una media de $2,07 \pm 1,3$ hijos.

El 22,5% de las pacientes ($n=62$) presentaron antecedentes patológicos que conllevaban comorbilidades asociadas (tabla 1), 151 pacientes (54,7%) tenían tratamientos médicos asociados (Tabla 1).

Tabla 1. Diferentes antecedentes patológicos y tratamientos de las pacientes incluidas

	Pacientes	Porcentaje
Patologías		
EPOC	1	0,4%
Diabetes Mellitus tipo 2	11	3,8%
Hipertiroidismo	8	2,9%
Malabsorción	0	0%
Insuficiencia renal crónica	1	0,4%
Hiperparatiroidismo	4	1,4%
Neoplasia	39	14,1%
Fármacos		
Tiazidas	23	8,3%
ISRS	35	12,7%
IBP	81	29,3%
Anticomiciales	8	2,9%
Quimioterapia	16	5,8%
Inhibidores de Aromatasa	16	5,8%
Inhibidores Androgénicos	1	0,4%
Beta-bloqueantes	12	4,3%
Hormona Tiroidea	36	12,3%
Inmunosupresores	7	2,4%
Corticoides	34	12,3%

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ISRS :Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IBP: Inhibidores de la bomba de protones

En la tabla 2 se muestra el perfil analítico de las pacientes incluidas en el estudio.

Tabla 2. Valores analíticos al inicio del estudio.

Valor analítico	Media	Desviación estándar	Valores de normalidad
Vitamina D (ng/ml)	30,24	12,03	>30
Insulina(UI/L)	12,85	14,16	1.9 - 23
HOMA	3,28	4,75	0 - 3.8
Telopéptido CTX (nM (BME)/mM)	0,35	0,28	0.56 – 1 (postmenopausia)
PTH (pg/ml)	44,54	23,71	10 - 58.59 (postmenopausia)
Glucosa (mg/dl)	90,44	25,87	74 - 110
HbA1C (%)	5,55	0,44	4,5 – 5,7
Colesterol (mg/dl)	225,65	35,40	< 200
Triglicéridos (mg/dl)	114,26	55,72	< 150
Col-LDL (mg/dl)	135,67	31,78	< 100
Col-HDL (mg/dl)	66,54	13,79	40 - 60
Ácido úrico(mg/dl)	4,55	1,18	2,6 - 6

HOMA-IR: modelo de homeostasis para valoración de resistencia a la insulina. PTH: Hormona paratiroidea.

HbA1c: hemoglobina glicada A1c. Col-LDL: colesterol con lipoproteínas de baja densidad. Col-HDL: colesterol con lipoproteínas de alta densidad.

Analizando los hábitos tóxicos, 88 pacientes (30%) eran **fumadoras** y 3 pacientes (1,1%) eran **alcohólicas**. En referencia a los antecedentes asociados a la fisiopatología de la osteoporosis, 197 pacientes (71,38%) consumían de forma regular **lácteos**, 12 pacientes (4,4%) habían sufrido **caídas accidentales** en los últimos años y 8 de las pacientes (2,9%) estaban diagnosticadas de **artritis reumatoide**. El 37,8% de las pacientes (n=104) tenían **antecedentes familiares de osteoporosis** y 42 pacientes (15,2%) tenían **antecedentes familiares de fractura de cadera**. 87 de las pacientes (31,52%) habían sufrido **fracturas previas** al momento del inicio del estudio, los diferentes tipos de fracturas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Tipos de fracturas previas que habían presentado las pacientes antes del inicio del estudio.

Fracturas previas	Pacientes	Porcentaje
Vertebral	23	8,3%
Fémur	17	5,8%
Colles	31	11,2%
Humero	11	4%
Costales	1	0,4%
Pelvis	2	0,7%
Otras	29	10,5%

El 56,5% de las pacientes (n=156) fueron **diagnosticadas de osteoporosis** antes del inicio de nuestro estudio. Todas ellas fueron tratadas (tabla 4).

Tabla 4. *Tratamientos para la osteoporosis que recibieron las pacientes diagnosticadas de osteoporosis previamente al inicio del estudio*

Tratamientos	Pacientes	Porcentaje
Calcio	122	41,6%
Vitamina D	113	40,9%
Calcio + Vitamina D	93	33,7%
Calcitonina	6	2,2%
Etidronato	1	0,4%
Alendronato	31	11,2%
Risendronato	20	7,2%
Ibandronato	23	8,3%
Zolendronato	3	1,1%
Denosumab	2	0,7%
Bifosfonatos + Denosumab	68	24,6%
Raloxifeno	16	5,8%
THS	69	25,4%
Teriparatida	10	3,6%
PTH	1	0,4%
Teriparatida + PTH	12	4,3%
Ranelato de Estroncio	10	3,6%

THS: tratamiento hormonal sustitutivo. PTH: hormona paratiroidea

En la tabla 5 se muestran tanto los valores de densitometría convencional como los de densitometría volumétrica de las pacientes incluidas en nuestro estudio.

Tabla 5. Valores densitométricos de las pacientes incluidas.

Valores densitométricos	Media	Desviación estándar
Score T lumbar (DS)	-1,63	1,73
Score Z lumbar (DS)	-0,112	1,71
DMO cuello fémur (g/cm ²)	0,83	0,13
Score T cuello fémur (DS)	-1,30	0,99
Score Z cuello fémur (DS)	-0,122	0,87
DMO fem total (g/cm ²)	0,86	0,13
Score T fémur total (DS)	-1,1337	1,10
Score Z fémur total (DS)	-0,26	0,98
vDMO cortical (g/cm ³)	141,97	23,31
T-score (DS)	-1,17	1,11
vDMO Trabecular (g/cm ³)	140,21	40,50
T-score (DS)	-1,46	1,11
Z-score (DS)	-0,038	1,10
DMO cuello fémur (g/cm ²)	0,82	0,12
DMO total (g/cm ²)	0,86	0,13
Sdensintometrica Total (mg/cm ²)	147,07	21,85
vdmd trabecular (mg/cm ³)	143,76	36,74
vdmd integral (mg/cm ³)	292,87	50,45
vDMO cortical total (mg/cm ³)	786,27	78,29
mCT total (mm)	1,86	0,13

DMO: densidad mineral ósea. vDMO: densidad mineral ósea volumétrica. Vdmd: densidad mineral de dentina volumétrica. mCT: tomografía microcomputerizada TBS: trabecular bone score. (escala de hueso trabecular). DS: desviación estándar

El **valor del TBS** de las pacientes incluidas en nuestro estudio fue de $1,267 \pm 0,13$. En la figura 9 se muestra la clasificación de las pacientes en función de su valor de TBS, la mayoría de las pacientes presentaban una microestructura ósea parcialmente degradada.

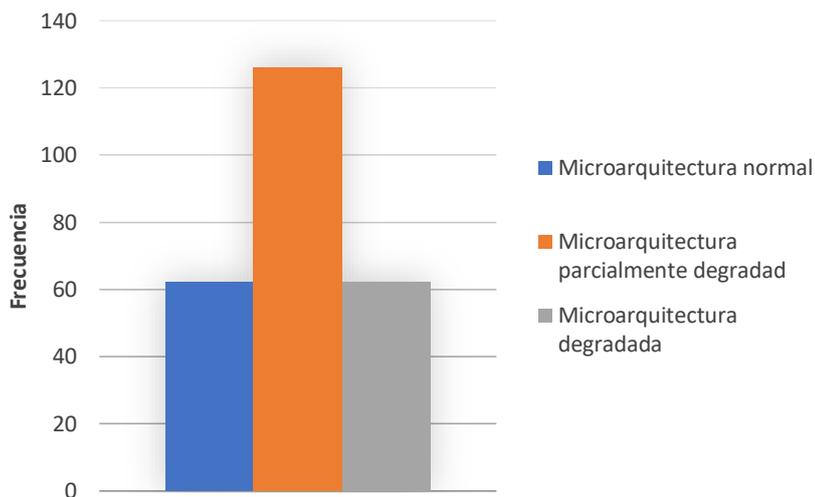


Figura 9. TBS categorizado de las pacientes incluidas al inicio del estudio.

Al aplicar el algoritmo de **FRAX sin incluir la DMO** obtenemos que el **riesgo de fractura mayor osteoporótica** de las pacientes incluidas en nuestro estudio fue de $2,17 \pm 3,83$. Las pacientes fueron clasificadas en función de la Escala de Azagra (ajustada para la población española) (136) y según la Escala que se aplica a nivel internacional (36). El resultado de la clasificación de las pacientes en función de ambas escalas se muestra en la figura 10. Aplicando tanto la Escala de Azagra como la Internacional la mayoría de las pacientes presentaron un riesgo de fractura mayor osteoporótica bajo.

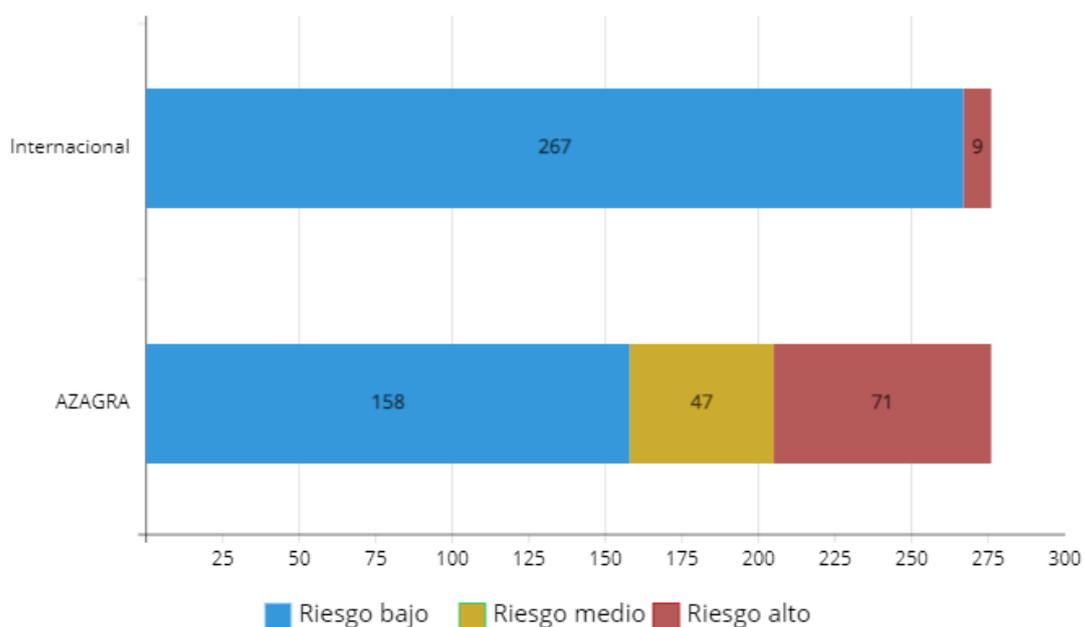


Figura 10. Análisis del FRAX sin incluir la DMO, categorizado para escalas Azagra e internacional para calcular el riesgo de fractura mayor osteoporótica en el total de las pacientes incluidas.

Al aplicar el algoritmo de **FRAX sin incluir la DMO** también obtenemos el riesgo específico para **fractura de cadera** con una media de $2,17 \pm 3,83$. La mayoría de las pacientes presentaron un riesgo bajo (Figura 11).

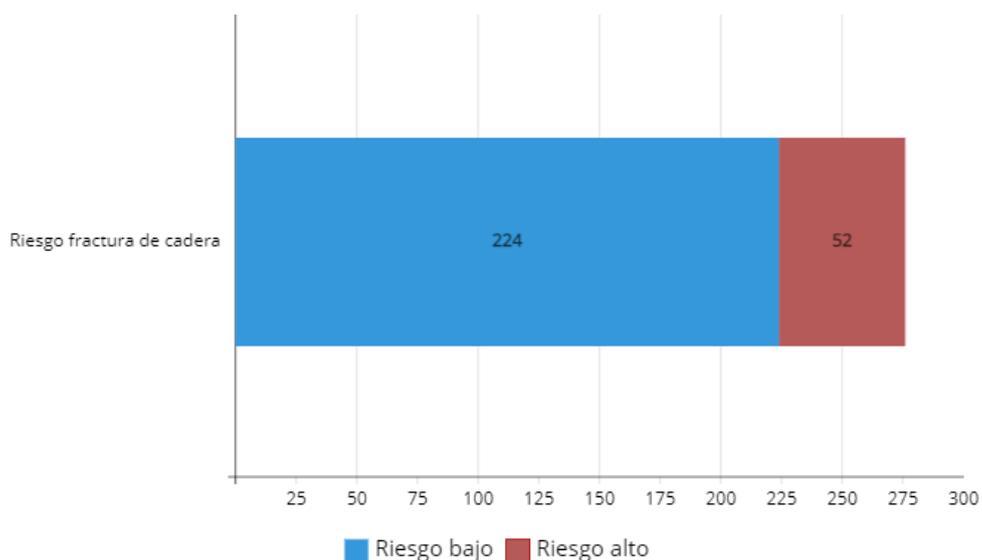


Figura 11. Análisis del FRAX sin incluir la DMO categorizado para el riesgo de fractura de cadera en el total de las pacientes incluidas.

Cuando añadimos la DMO de las pacientes al utilizar la herramienta FRAX obtenemos un **FRAX de riesgo para fractura mayor osteoporótica** de $11,25 \pm 8,35$ y un **FRAX de riesgo para fractura de cadera** de $2,67 \pm 3,61$. Las pacientes también fueron clasificadas en función de la Escala de Azagra y la Escala Internacional (Figura 12). En este caso se puede observar cómo aplicando la escala de Azagra la mayoría de las pacientes presentaron un riesgo de fractura mayor osteoporótica alto, mientras que aplicando la escala Internacional la mayoría de las pacientes tenían un riesgo bajo.

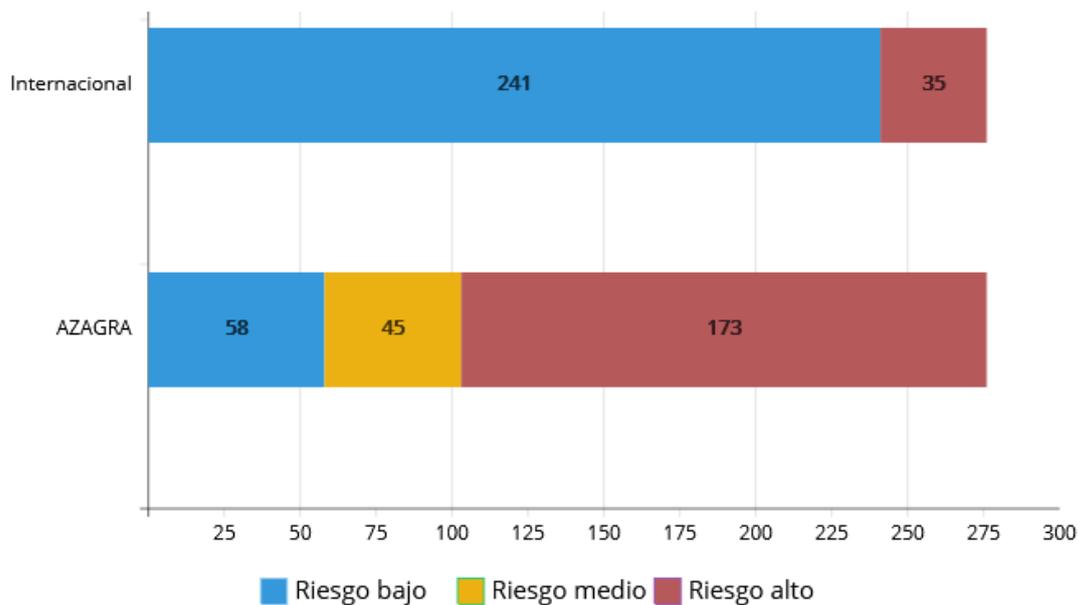


Figura 12. Análisis del FRAX con DMO categorizado para escalas Azagra e internacional en el riesgo de fractura mayor osteoporótica en el total de las pacientes incluidas en el estudio.

También se realizó la categorización del algoritmo **FRAX incluyendo la DMO para el riesgo de fractura de cadera** observándose que la mayoría de las pacientes tenían un riesgo de fractura de cadera bajo (Figura 13).

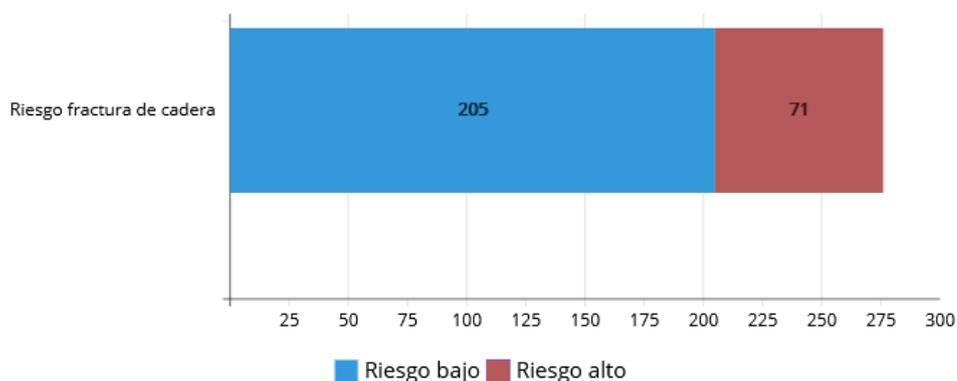


Figura 13. Análisis del FRAX con DMO categorizado en el riesgo de fractura de cadera en en total de pacientes incluidas en el estudio.

Al aplicar el algoritmo de **FRAX sin incluir la DMO** en las pacientes **sin diagnóstico de osteoporosis** se obtuvo un **riesgo de fractura mayor osteoporótica** de $4,2 \pm 3,2$. Al categorizar a las pacientes en función de las escalas de Azagra e Internacional se observó

que la mayoría de las pacientes sin osteoporosis tenían un riesgo bajo de fractura mayor osteoporótica (Figura 14).

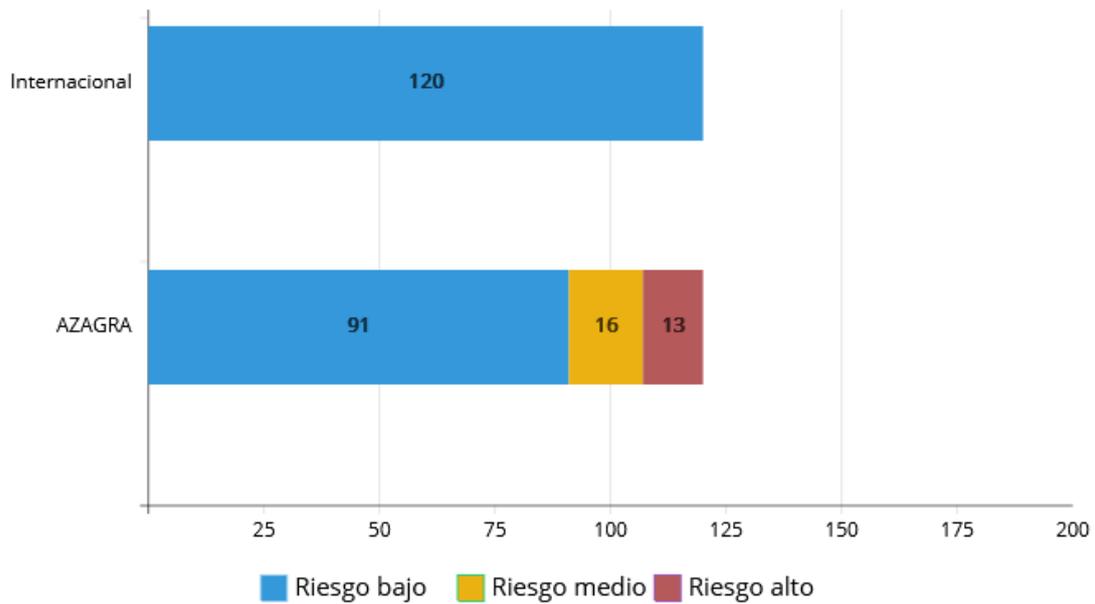


Figura 14. Análisis del FRAX sin DMO categorizado para escalas Azagra e Internacional en el riesgo de fractura mayor osteoporótica de pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.

También se obtuvo un **riesgo de fractura de cadera** de $1,11 \pm 1,5$ en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis, la gran mayoría de las pacientes presentó un riesgo bajo de fractura de cadera (Figura 15).

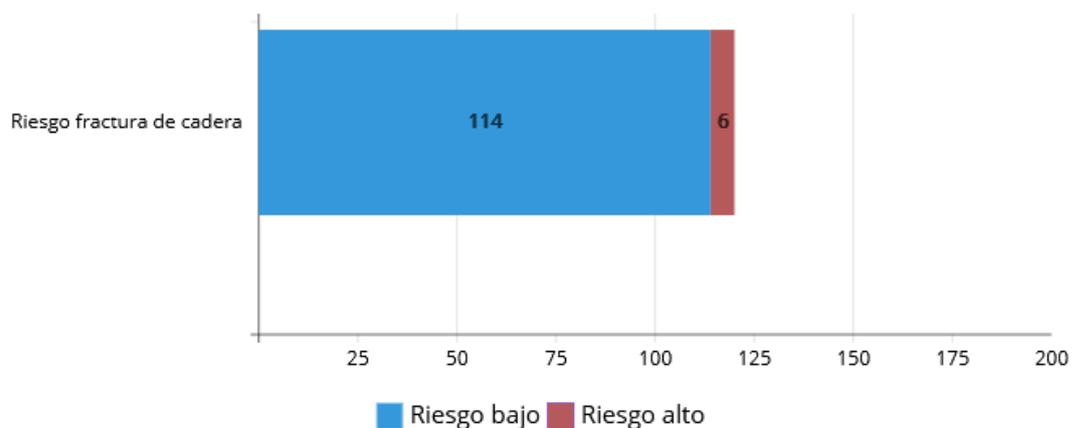


Figura 15. Análisis del FRAX sin DMO categorizado en el riesgo de fractura de cadera de pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.

Del mismo modo se aplicó el algoritmo **FRAX incluyendo la DMO en pacientes sin diagnóstico de osteoporosis**. Los resultados mostraron un **riesgo de fractura mayor osteoporótica** de $8,23 \pm 5,8$. En la Figura 16 se muestra la categorización de las pacientes en función de ambas escalas. Aplicando la escala Internacional, la mayoría de las pacientes presentó un riesgo de fractura mayor osteoporótica bajo, mientras que aplicando la Escala de Azagra la mayoría de las pacientes presentó un riesgo alto.

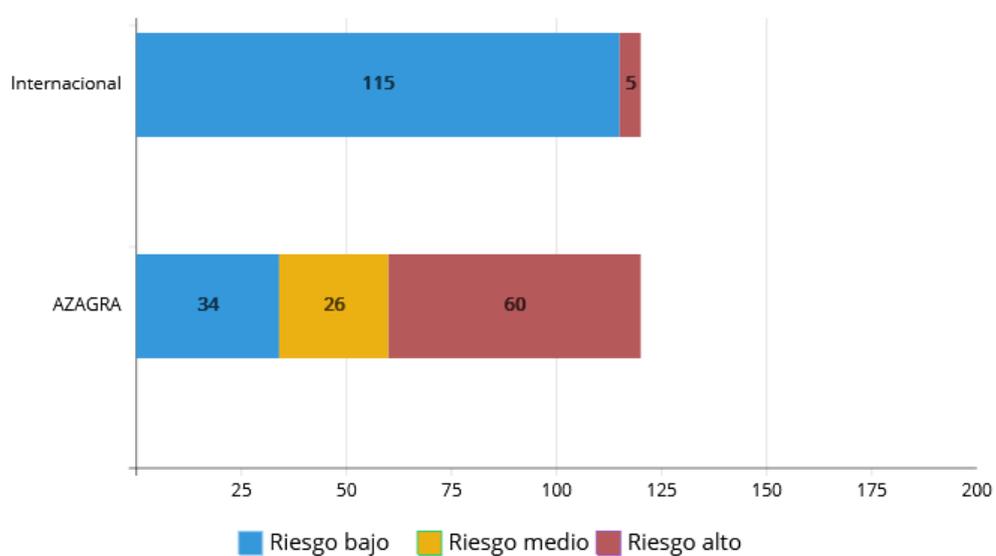


Figura 16. Análisis del FRAX incluyendo la DMO para escalas Azagra e Internacional en el riesgo de fractura mayor osteoporótica de pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.

El **riesgo de fractura de cadera** aplicando el algoritmo FRAX incluyendo la DMO en pacientes sin diagnóstico de osteoporosis fue de $1,48 \pm 2,27$. La mayoría de las pacientes fueron categorizadas dentro del grupo de bajo riesgo (Figura 17)

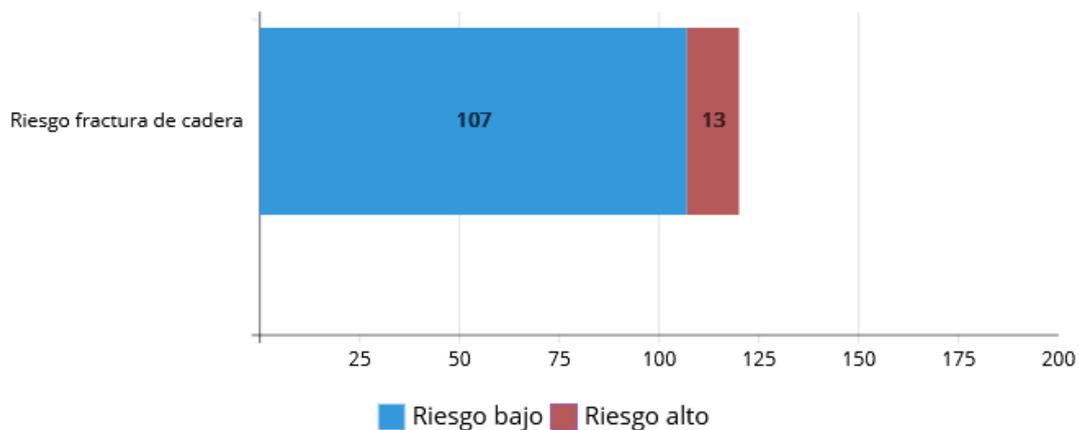


Figura 17. Análisis del FRAX con DMO categorizado en el riesgo de fractura de cadera de pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.

Las pacientes incluidas en nuestro estudio fueron sometidas a un **tiempo de seguimiento** de 8 años. Pasados los 8 años de seguimiento, 72 pacientes (24,6%) sufrieron **fractura**, de las cuales 17 pacientes (6,2%) también sufrieron una segunda fractura. De las pacientes que sufrieron fractura, 61 pacientes (22,1%) sufrieron una **fractura con más de 55 años** de edad. Los diferentes tipos de fractura se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Tipos de fracturas sufridas a lo largo del periodo del estudio.

Fracturas posteriores	Pacientes	Porcentaje
Vertebral	16	5,8
Fémur	3	1,1
Colles	22	7,9
Humero	11	4%
Costales	4	1,1%
Pelvis	2	0,7%
Otras	32	11,2%

Al clasificar las lesiones vertebrales mediante los **Criterios de Genant** (80) nuestros resultados mostraron que 99 pacientes (33,8%) presentaron un grado I, 71 pacientes (24,1%) presentaron un grado II y 34 pacientes (11,6%) presentaron un grado III. Durante nuestro estudio 34 pacientes comenzaron **tratamiento osteoporótico** (Tabla 7).

Tabla 7. Tratamientos para la osteoporosis iniciados por las pacientes diagnosticadas durante el estudio

Tratamientos	Pacientes	Porcentaje
Calcio	38	13%
Vitamina D	32	11,6%
Calcio + Vitamina D	20	7,2%
Calcitonina	0	0%
Etidronato	0	0%
Alendronato	15	5,4%
Risendronato	3	1,1%
Ibandronato	3	1,1%
Zolendronato	0	0%
Denosumab	31	11,2%
Bifosfonatos + Denosumab	2	0,7%
Raloxifeno	0	0%
THS	0	25,4%
Teriparatida	2	0,7%
PTH	0	0%
Teriparatida + PTH	0	0%
Ranelato de Estroncio	0	0%

THS: tratamiento hormonal sustitutivo. PTH: hormona paratiroidea

Durante el periodo de seguimiento las pacientes incluidas en nuestro estudio continúan refiriendo otras patologías asociadas que requieren de tratamiento (Tabla 8). Son diagnosticadas de artritis reumatoide 9 pacientes (3,3%), 26 pacientes (9,4%) presentan diabetes tipo 2, y en 1 caso se produce osteoporosis secundaria a tratamiento.

Tabla 8. Tratamientos para patologías diferentes a la osteoporosis que realizaban las pacientes antes del inicio del estudio.

Fármacos	Pacientes	Porcentajes
Tiazidas	9	3,3%
ISRS	3	1,1%
IBP	54	19,6%
Anticomiciales	2	0,7%
Quimioterapia	10	3,6%
Inhibidores de Aromatasa	9	3,3%
Inhibidores Androgénicos	0	0%
Beta-bloqueantes	18	6,5%
Hormona Tiroidea	16	5,8%
Inmunosupresores	1	0,4%
Corticoides	8	2,9%

ISRS :Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IBP: Inhibidores de la bomba de protones

Finalmente, durante nuestro estudio continúan fumando 23 pacientes (8,3%) y ninguna refiere hábito enólico.

INFLUENCIA EN LA CALIDAD ÓSEA DE LOS NIVELES DE INSULINA, DEL ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA, DE LA HEMOGLOBINA GLICADA, Y DEL ÁCIDO ÚRICO

Como se ha referido en el apartado anterior, nuestro trabajo incluyó mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de osteoporosis y pacientes sin diagnóstico de osteoporosis. Con el objetivo de conocer en qué medida podríamos trabajar con una muestra unificada se evaluaron las diferencias entre ambos grupos de mujeres (Tabla 9). Nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, salvo en que las mujeres diagnosticadas de osteoporosis eran mayores.

Tabla 9. Características generales de las pacientes osteoporóticas y no-osteoporóticas.

	No-osteoporóticas	Osteoporóticas	p-valor
Edad, media \pm DS (años)	59,87 \pm 8,19	63,41 \pm 8,89	<0,001
IMC, media \pm DS (Kg/m ²)	26,18 \pm 4,56	25,64 \pm 3,83	0,226
Edad de menopausia, media \pm DS (años)	48,10 \pm 5,68	47,23 \pm 5,85	0,163
Tabaquismo, n (%)	62 (53,9%)	53 (46,1%)	0,106
Alcohol, n (%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0,457
Corticoides, n (%)	18 (46,2%)	21 (53,8%)	0,663
Historia familiar de osteoporosis, n (%)	53 (40,5%)	78 (59,5%)	0,427
Historia familiar de fracturas de cadera, n (%)	20 (34,5%)	38 (65,5%)	0,147
Caídas previas, n (%)	7 (35,0%)	13 (65,0%)	0,434

IMC: índice de masa corporal. DS: desviación estándar

Por ello para analizar la influencia del HOMA-IR, insulina, hemoglobina glicada A1C (HbA1C) y ácido úrico en la calidad ósea se trabajó con la muestra unificada de pacientes sin diagnóstico de osteoporosis y pacientes con osteoporosis en tratamiento. En la tabla 10 se muestran las diferentes características generales de las mujeres incluidas en nuestro trabajo en función de los cuartiles de los niveles séricos de HOMA-IR, insulina, HbA1C y ácido úrico. Los resultados mostraron que las mujeres incluidas en el cuartil 4 (Q4) de todos los valores analíticos tenían un mayor IMC. También se observaron diferencias estadísticamente significativas en el hábito tabáquico asociados a los niveles de HOMA-IR e Insulina. La edad también mostró diferencias estadísticamente significativas analizando a las pacientes en función de los niveles de HbA1C y ácido úrico.

Tabla 10. Características generales de la población de estudio estratificada por cuartiles de a HOMA-IR, insulina, HbA1C y ácido úrico.

	HOMA-IR				
	Cuartil 1 (0.2-1)	Cuartil 2 (1.1-1.85)	Cuartil 3 (1.86-3.4)	Cuartil 4 (3.5-41.8)	p-valor
Edad, media \pm DS (años)	61.84 \pm 8.78	60.53 \pm 8.57	61.87 \pm 8.61	62.04 \pm 8.62	0.657
IMC, media \pm DS (Kg/m ²)	23.79 \pm 3.09	25.12 \pm 3.01	26.18 \pm 3.81	27.62 \pm 4.80	<0.001
Edad de menopausia, media \pm DS (años)	47.62 \pm 5.96	47.63 \pm 6.41	47.69 \pm 5.73	47.34 \pm 6.27	0.986
Osteoporosis, n (%)	36 (21.4%)	44 (26.2%)	48 (28.6%)	40 (23.8%)	0.560
Tabaquismo, n (%)	22 (34.9%)	35 (36.5%)	20 (20.8%)	19 (19.8%)	0.037
Alcohol, n (%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0.797
	Insulina (UI/L)				
	Cuartil 1 (1.3-5.1)	Cuartil 2 (5.2-8.6)	Cuartil 3 (8.7-16.1)	Cuartil 4 (16.2-131.3)	p-valor
Edad, media \pm DS (años)	62.32 \pm 9.25	60.67 \pm 8.84	61.18 \pm 8.63	61.67 \pm 8.37	0.661
IMC, media \pm DS (Kg/m ²)	24.14 \pm 3.07	25.38 \pm 3.51	26.31 \pm 3.97	27.11 \pm 4.74	<0.001
Edad de menopausia, media \pm DS (años)	47.94 \pm 5.96	48.07 \pm 5.90	46.77 \pm 6.28	47.38 \pm 6.05	0.575
Osteoporosis, n (%)	43 (25.1%)	47 (27.5%)	39 (22.8%)	42 (24.6%)	0.982
Tabaquismo, n (%)	24 (24.2%)	38 (38.4%)	19 (19.2%)	18 (18.2%)	0.024
Alcohol, n (%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0.414
	HbA1c (%)				
	Cuartil 1 (4.04-5.3)	Cuartil 2 (5.5-5.5)	Cuartil 3 (5.6-5.7)	Cuartil 4 (5.8-8)	p-valor
Edad, media \pm DS (años)	58.61 \pm 9.61	68.52 \pm 8.07	62.61 \pm 8.41	63.65 \pm 8.15	<0.001
IMC, media \pm DS (Kg/m ²)	24.90 \pm 3.64	24.56 \pm 2.95	25.98 \pm 3.24	27.39 \pm 4.87	<0.001
Edad de menopausia, media \pm DS (años)	47.33 \pm 6.29	48.74 \pm 4.79	47.45 \pm 6.49	47.20 \pm 6.16	0.457
Osteoporosis, n (%)	27 (18.1%)	33 (22.1%)	43 (28.9%)	46 (30.9%)	0.730
Tabaquismo, n (%)	19 (21.8%)	26 (29.9%)	17 (19.5%)	25 (28.7%)	0.218
Alcohol, n (%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (33.3%)	2 (33.3%)	0.959
	Ácido úrico (mg/dl)				
	Cuartil 1 (0- 3.58)	Cuartil 2 (3.59-4.29)	Cuartil 3 (4.30-5.16)	Cuartil 4 (5.17-8.24)	p-valor
Edad, media \pm DS (años)	55.88 \pm 7.83	58.76 \pm 7.16	58.57 \pm 7.97	61.22 \pm 7.20	0.023
IMC, media \pm DS (Kg/m ²)	24.35 \pm 3.06	25.59 \pm 4.46	25.43 \pm 4.01	28.10 \pm 4.8	<0.001
Edad de menopausia, media \pm DS (años)	48.79 \pm 5.39	48.61 \pm 5.29	47.97 \pm 5.92	48.15 \pm 6.02	0.931
Osteoporosis, n (%)	18 (28.1%)	17 (26.6%)	12 (18.8%)	17 (26.6%)	0.326
Tabaquismo, n (%)	14 (26.4%)	14 (26.4%)	13 (24.5%)	12 (22.6%)	0.480
Alcohol, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0.074

IMC: Índice de masa corporal. HbA1c: hemoglobina glicada A1C. HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina DS: desviación estándar

Las diferencias en los valores densitométricos de acuerdo al HOMA-IR, la insulina, la HbA1C y los niveles de ácido úrico distribuidas en cuartiles se muestran en la tabla 11. Los resultados mostraron que las mujeres con mayores niveles de ácido úrico tenían mayores niveles de vDMO cortical e integral. Analizando los parámetros óseos en función de los valores de HOMA-IR, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las mujeres incluidas en el Q4 en todos los parámetros óseos a excepción de aDMO de cuello femoral y en el TBS. El incremento fue mayor en el compartimento trabecular (16.4%) que en el cortical (6.4%). Los resultados también mostraron como las mujeres incluidas en el Q4 de los niveles de HbA1C tenían valores más bajos de TBS. Finalmente, en el estudio de los parámetros óseos en función de los niveles de insulina, se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones salvo en aDMO de cuello femoral y en TBS.

Tabla 11. Diferencias de parámetros densitométricos estratificados en cuartiles de HOMA-IR, insulina, HbA1C y ácido úrico.

	HOMA				
	Cuartil 1 (1.3-5.1)	Cuartil 2 (5.2-8.6)	Cuartil 3 (8.7-16.1)	Cuartil 4 (16.2-131.3)	p-valor
aDMO cuello(g/cm ²)	0.800±0.12	0.842±0.11	0.841±0.14	0.853±0.17	0.125
aDMO cadera(g/cm ²)	0.824 ± 0.13	0.878 ± 0.13	0.879 ± 0.13	0.902 ± 0.13	0.001, Q1vsQ4
SDMO (mg/cm ²)	140 ± 21	148± 21	151 ± 22	153± 22	0.017, Q1vsQ3 0.002, Q1vsQ4
vDMO trabecular(g/cm ³)	136 ± 36	146 ± 34	146 ± 38	153 ± 31	0.039, Q1vsQ4
vDMO cortical (g/cm ³)	767 ± 80	790 ± 79	796 ± 76	806 ± 82	0.021, Q1vsQ4
vDMO integral (g/cm ³)	281 ± 51	296 ± 49	298 ± 53	307 ± 48	0.014, Q1vsQ4
mCT (mm)	1.82 ± 0.13	1.87 ± 0.14	1.89 ± 0.16	1.89 ± 0.13	0.011, Q1vsQ3 0.008, Q1vsQ4
TBS	1.266 ± 0.16	1.275 ± 0.10	1.268 ± 0.10	1.249 ± 0.14	0.651
	Insulina (UI/L)				
	Cuartil 1 (1.3-5.1)	Cuartil 2 (5.2-8.6)	Cuartil 3 (8.7-16.1)	Cuartil 4 (16.2-131.3)	p-valor
aDMO cuello (g/cm ²)	0.800±0.12	0.842±0.11	0.841±0.14	0.853±0.17	0.125
aDMO cadera (g/cm ²)	0.824 ± 0.13	0.878 ± 0.13	0.879 ± 0.13	0.902 ± 0.13	0.001, Q1vsQ4
SDMO (mg/cm ²)	140 ± 21	148± 21	151 ± 22	153± 22	0.017, Q1vsQ3 0.002, Q1vsQ4
vDMO trabecular (g/cm ³)	136 ± 36	146 ± 34	146 ± 38	153 ± 31	0.039, Q1vsQ4
vDMO cortical (g/cm ³)	767 ± 80	790 ± 79	796 ± 76	806 ± 82	0.021, Q1vsQ4
vDMO integral (g/cm ³)	281 ± 51	296 ± 49	298 ± 53	307 ± 48	0.014, Q1vsQ4
mCT (mm)	1.82 ± 0.13	1.87 ± 0.14	1.89 ± 0.16	1.89 ± 0.13	0.011, Q1vsQ3 0.008, Q1vsQ4
TBS	1.266 ± 0.16	1.275 ± 0.10	1.268 ± 0.10	1.249 ± 0.14	0.651
	HbA1C (%)				
	Cuartil 1 (4.04-5.3)	Cuartil 2 (5.5-5.5)	Cuartil 3 (5.6-5.7)	Cuartil 4 (5.8-8)	p-valor
aDMO cuello (g/cm ²)	0.836±0.13	0.839±0.13	0.853±0.17	0.830±0.11	0.926
aDMO cadera (g/cm ²)	0.859 ± 0.14	0.868 ± 0.12	0.876 ± 0.13	0.898 ± 0.13	0.304
SDMO (mg/cm ²)	145 ± 22	147 ± 22	148 ± 22	153 ± 22	0.160
vDMO trabecular (g/cm ³)	145 ± 36	146 ± 35	144 ± 37	153 ± 31	0.446
vDMO cortical (g/cm ³)	776 ± 74	783 ± 68	794 ± 87	811 ± 83	0.073
vDMO integral (g/cm ³)	293 ± 50	295 ± 47	295 ± 52	306 ± 52	0.374
mCT (mm)	1.86 ± 0.13	1.88 ± 0.17	1.87 ± 0.11	1.88 ± 0.13	0.676
TBS	1.298 ± 0.11	1.280 ± 0.14	1.296±0.10	1.229 ± 0.12	0.013, Q1vsQ4
	Ácido Úrico (mg/dl)				
	Cuartil 1 (0- 3.58)	Cuartil 2 (3.59-4.29)	Cuartil 3 (4.30-5.16)	Cuartil 4 (5.17-8.24)	p-valor
aDMO cuello (mg/cm ²)	0.873±0.11	0.895±0.12	0.888±0.12	0.899±0.17	0.798
aDMO cadera (mg/cm ²)	0.906 ± 0.13	0.921 ± 0.13	0.931± 0.13	0.957 ± 0.11	0.222
aDMO cortical (mg/cm ²)	153 ± 17	158 ± 22	158± 22	164 ± 11	0.363
vDMO trabecular basada en DXA(mg/cm ³)	153 ± 33	159± 38	160 ± 35	171 ± 33	0.129
vDMO cortical basada en DXA (mg/cm ³)	809 ± 68	812± 68	817 ± 76	851 ± 80	0.001 (Q1 vs Q4)
vDMO Integral(mg/cm ³)	306 ± 43	315 ± 47	316 ± 49	332 ± 46	0.009 (Q1 vs Q4)
Grosor cortical(cm)	1.89 ± 0.11	1.93 ± 0.16	1.92 ± 0.14	1.92± 0.14	0.386
TBS	1.284 ± 0.09	1.304 ± 0.10	1.310 ± 0.17	1.280 ± 0.12	0.558

aDMO: área de densidad mineral ósea. sDMO: densidad mineral ósea estandarizada. vDMO: densidad mineral ósea volumétrica. mCT: tomografía microcomputerizada DS: desviación estándar TBS: trabecular bone score (escala de hueso trabecular) .

Los resultados del análisis de regresión lineal entre la relación de los niveles IMC, insulina, HOMA-IR, glucosa, HbA1C, ácido úrico y los parámetros densitométricos se muestran en la tabla 12. Se establecieron tres modelos: Modelo 1: sin ajustar; Modelo 2: ajustado por edad; y Modelo 3: ajustado por edad e IMC.

En el Modelo 1 se observó una relación estadísticamente significativa entre los datos analíticos y los parámetros densitométricos, únicamente la DMO de cuello femoral no mostró asociación estadísticamente significativa. El IMC también se asoció estadísticamente con todos los parámetros óseos salvo con la DMO de cuello femoral. El HOMA-IR presentó significación con todos los valores densitométricos menos con la DMO de cuello femoral y vDMO cortical. La insulina presentó significación con los parámetros de DMO total, sDMO, mCT y TBS. Por otra parte, la glucosa presentó asociación estadística también con la vDMO trabecular, cortical e integral pero no con el TBS. La HbA1C, a diferencia de la glucosa, no asociaba significación en vDMO trabecular ni en mCT pero sí con el TBS. Finalmente, en lo que respecta a la asociación con ácido úrico, fueron significativos los resultados con los parámetros de DMO total, sDMO y los valores de vDMO (Tabla 12).

Al ajustar los resultados por edad (Modelo 2) se mantuvo la significación estadística en todos los parámetros densitométricos en relación con los parámetros analíticos descritos. Al ajustar los resultados en función del IMC (Modelo 3), la gran mayoría de las asociaciones anteriormente descritas desaparecieron. Se mantuvo una relación estadísticamente significativa entre los valores de HOMA-IR, insulina y HbA1C con los valores de TBS. Los resultados también mostraron relación entre los niveles séricos de ácido úrico y los valores de vDMO trabecular (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis de regresión lineal entre parámetros analíticos (HOMA-IR, insulina, HbA1C y ácido úrico) y densitométricos. Modelo 1: Sin ajustar, Modelo 2: ajustado por edad, Modelo 3: ajustado por edad e IMC.

		MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3	
		R2	p-valor	R2	p-valor	R2	p-valor
IMC	DMO cuello (g/cm ²)	0.009	0.053	0.195	<0.001	-	-
	DMO total (g/cm ²)	0.087	<0.001	0.187	<0.001	-	-
	sDMO (mg/cm ²)	0.128	<0.001	0.193	<0.001	-	-
	vDMO trabecular (g/cm ³)	0.067	<0.001	0.181	<0.001	-	-
	vDMO cortical (g/cm ³)	0.106	<0.001	0.157	<0.001	-	-
	vDMO integral (g/cm ³)	0.078	<0.001	0.181	<0.001	-	-
	mCT (mm)	0.075	<0.001	0.12	<0.001	-	-
	TBS	0.024	0.003	0.083	<0.001	-	-
HOMA-IR	DMO cuello (g/cm ²)	-0.003	0.673	0.165	0.413	0.224	0.633
	DMO total (g/cm ²)	0.016	0.018	0.088	0.007	0.225	0.382
	sDMO (mg/cm ²)	0.016	0.017	0.053	0.01	0.217	0.466
	vDMO trabecular(g/cm ³)	0.012	0.033	0.091	0.014	0.21	0.472
	vDMO cortical (g/cm ³)	0.008	0.064	0.039	0.043	0.17	0.689
	vDMO integral (g/cm ³)	0.011	0.037	0.085	0.017	0.21	0.494
	mCT (mm)	0.013	0.028	0.034	0.019	0.132	0.426
	TBS	0.016	0.019	0.094	0.011	0.1	0.022
Insulina(UI/L)	DMO cuello (g/cm ²)	-0.002	0.541	0.162	0.289	0.221	0.738
	DMO total (g/cm ²)	0.013	0.03	0.085	0.012	0.228	0.573
	sDMO (mg/cm ²)	0.015	0.021	0.052	0.012	0.223	0.565
	vDMO trabecular (g/cm ³)	0.009	0.057	0.084	0.026	0.209	0.75
	vDMO cortical (g/cm ³)	0.002	0.102	0.037	0.068	0.176	0.933
	vDMO integral (g/cm ³)	0.009	0.054	0.082	0.024	0.212	0.674
	mCT (mm)	0.015	0.021	0.036	0.013	0.137	0.365
	TBS	0.086	0.005	0.021	0.008	0.091	0.009
Glucosa, (mg/dl)	DMO cuello (g/cm ²)	0	0.322	0.149	0.345	0.195	0.998
	DMO total (g/cm ²)	0.026	0.002	0.09	0.002	0.203	0.065
	sDMO (mg/cm ²)	0.025	0.003	0.055	0.003	0.206	0.112
	vDMO trabecular (g/cm ³)	0.024	0.003	0.095	0.003	0.189	0.068
	vDMO cortical (g/cm ³)	0.023	0.004	0.049	0.004	0.162	0.088
	vDMO integral (g/cm ³)	0.023	0.004	0.089	0.004	0.194	0.089
	mCT (mm)	0.01	0.045	0.027	0.047	0.13	0.487
	TBS	-0.003	0.849	0.074	0.699	0.081	0.854
HbA1C, (%)	DMO cuello (g/cm ²)	-0.002	0.53	0.136	0.099	0.18	0.705
	DMO total (g/cm ²)	0.028	0.004	0.091	<0.001	0.218	0.061
	sDMO (mg/cm ²)	0.025	0.007	0.056	0.011	0.222	0.189
	vDMO trabecular (g/cm ³)	0.021	0.011	0.092	0.001	0.2	0.094

	vDMO cortical (g/cm ³)	0.03	<0.001	0.057	0.001	0.185	0.071
	vDMO integral (g/cm ³)	0.02	0.014	0.083	0.002	0.2	0.127
	mCT (mm)	0.004	0.167	0.02	0.085	0.129	0.909
	TBS	0.031	0.003	0.091	0.01	0.096	0.032
Ácido Úrico, (mg/dl)	DMO cuello (g/cm ²)	0,003	0,223	0,051	0,082	0,083	0,351
	DMO total (g/cm ²)	0,036	0,005	0,032	0,004	0,149	0,135
	sDMO (mg/cm ²)	0,033	0,007	0,03	0,01	0,188	0,282
	vDMO trabecular (g/cm ³)	0,046	0,002	0,054	0,001	0,147	0,027
	vDMO cortical (g/cm ³)	0,038	0,004	0,037	0,006	0,133	0,122
	vDMO integral (g/cm ³)	0,053	0,001	0,054	0,001	0,149	0,021
	mCT (mm)	0,005	0,168	0,001	0,196	0,1	0,972
	TBS	0,001	0,705	0,061	0,213	0,123	0,063

IMC: Índice de masa corporal. HbA1C: hemoglobina glicada A1C. HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina. sDMO: densidad mineral ósea estandarizada. vDMO: densidad mineral ósea volumétrica. TBS: trabecular bone score. (escala de hueso trabecular). mCT: tomografía microcomputerizada. r: coeficiente de correlación de Pearson

FACTORES DE RIESGO, DENSITOMÉTRICOS Y VALORES DE TBS Y FRAX ASOCIADOS A FRACTURA ÓSEA EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Analizando el total de las mujeres incluidas en nuestro trabajo se observó como la edad y el haber sufrido fracturas previas se asoció con el sufrir una fractura osteoporótica tras 8 años de seguimiento. Las pacientes que sufrían fractura eran mayores y habían sufrido caídas previas (Tabla 13).

Tabla 13. Resultados de asociación a fractura osteoporótica de los factores de riesgo en el total de las pacientes.

	Fractura tras 8 años de seguimiento		p-valor
	No	Si	
Edad	60,17±8,35	64,26±7,99	0,001
Edad menarquia	12,95±1,47	13,28±1,39	0,125
Edad menopausia	47,89±5,82	48,26±5,49	0,583
Número de hijos	2,03±1,20	2,21±1,60	0,353
IMC	25,52±4,13	26,19±3,67	0,253
Antecedentes familiares de fractura	32 (14,9%)	10 (16,4%)	0,772
Antecedentes familiares de osteoporosis	85 (39,7%)	19 (31,1%)	0,223
Tabaco	71 (33,0%)	17 (27,9%)	0,446
Alcohol	2 (0,9%)	1 (1,6%)	0,637
Fracturas previas	57 (26,5%)	30 (49,2%)	0,001
Antecedentes patológicos (no óseos)	53 (24,7%)	9 (14,8%)	0,102
Pacientes con osteoporosis	122 (56,7%)	34 (55,7%)	0,889
Pacientes sin osteoporosis	93 (43,3%)	27 (44,3%)	0,898

IMC: Índice de masa corporal.

El estudio de los diferentes valores densitométricos y de TBS en función de haber sufrido fractura ósea tras 8 años de seguimiento mostró diferencias estadísticamente significativas en los niveles de vDMD trabecular, vDMD integral y vDMO trabecular. En

los tres casos los niveles fueron estadísticamente inferiores en los pacientes que han sufrido fractura ósea (Tabla 14).

Tabla 14. Resultados de asociación a fractura ósea de los valores densitométricos y TBS en el total de las pacientes.

	Fractura tras 8 años de seguimiento		p-valor
	No	Si	
DMO cuello (g/cm ²)	0,870±0,128	0,834±0,135	0,057
sDMO (mg/cm ²)	147,81±21,73	144,27±22,22	0,291
vDMD trabecular(mg/cm ³)	147,11±36,90	131,17±33,52	0,004
vDMD integral(mg/cm ³)	296,68±50,42	278,61±48,38	0,019
vDMD cortical(mg/cm ³)	789,48±78,46	774,26±77,13	0,205
mCT	1,86±0,13	1,85±0,14	0,602
vDMO trabecular (g/cm ³)	144,11±40,67	125,53±36,63	0,003
vDMO cortical (g/cm ³)	142,99±23,40	138,09±22,74	0,174
TBS	1,27±0,12	1,25±0,11	0,48
TBS, microarquitectura degradada	48 (24,5%)	14 (25,9%)	0,694

sDMO: densidad mineral ósea estandarizada. vDMD: densidad mineral de dentina volumétrica. vDMO: densidad mineral ósea volumétrica. mCT: tomografía microcomputerizada TBS: trabecular bone score. (escala de hueso trabecular).

En la Tabla 15 se muestran los resultados de los niveles de FRAX y su categorización entre las pacientes que habían sufrido fractura tras 8 años de seguimiento y las pacientes que no sufrieron fractura. Todas las comparaciones fueron estadísticamente significativas salvo en la comparación en la que se categoriza el FRAX con DMO para el riesgo de fractura de cadera. Los niveles y la categorización de riesgo alto del FRAX sin y con DMO para fractura mayor osteoporótica se asoció con las pacientes que habían sufrido una fractura tras 8 años de seguimiento. De igual modo ocurrió con los niveles de FRAX con y sin DMO para el riesgo de fractura de cadera.

Tabla 15. Resultados de asociación a fractura ósea de los distintos valores de FRAX (con y sin DMO) en el total de las pacientes.

	Fractura tras 8 años de seguimiento		p-valor
	No	Si	
FRAX sin DMO (mayor osteoporótica)	5,50 ± 4,67	8,80 ± 8,84	<0,001
FRAX sin DMO (mayor osteoporótica), riesgo alto (categorización internacional)	4 (1,9%)	5 (8,2%)	0,014
FRAX sin DMO (mayor osteoporótica), riesgo alto (categorización Azagra)	47 (21,9%)	24 (39,3%)	0,013
FRAX sin DMO (fx cadera)	1,70±2,44	3,82±6,51	<0,001
FRAX sin DMO (fx cadera), riesgo alto	32 (14,9%)	20 (32,8%)	0,002
FRAX con DMO (mayor osteoporótica)	10,26±7,08	14,72±11,15	<0,001
FRAX con DMO (mayor osteoporótica), riesgo alto (categorización internacional)	22 (10,2%)	13 (21,3%)	0,022
FRAX con DMO (mayor osteoporótica), riesgo alto (categorización Azagra)	125 (58,1%)	48 (78,7%)	0,007
FRAX con DMO (fx cadera)	2,27±2,92	4,04±5,17	0,001
FRAX con DMO (fx cadera), riesgo alto	52 (24,2%)	19 (31,1%)	0,272

DMO: densidad mineral ósea; fx: fractura.

También se repitió el estudio analizando sólo las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis. Los resultados mostraron como las pacientes que han sufrido fractura eran mayores y tenían un IMC mayor (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados de asociación a fractura ósea de los factores de riesgo en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.

	Fractura tras 8 años de seguimiento		p-valor
	No	Si	
Edad	57,74±7,40	60,96±5,69	0,039
Edad menarquia	12,91±1,52	13,03±1,50	0,711
Edad menopausia	48,45±5,50	49,26±5,04	0,501
Número de hijos	2,05±1,23	1,96±1,19	0,736
IMC	25,30±4,29	27,21±4,08	0,043
Antecedentes familiares de fractura	11 (11,8%)	4 (14,8%)	0,68
Antecedentes familiares de osteoporosis	33 (35,9%)	8 (29,6%)	0,549
Tabaco	37 (39,8%)	11 (40,7%)	0,929
Alcohol	1 (1,1%)	1 (3,7%)	0,348
Fracturas previas	17 (18,3%)	9 (33,3%)	0,095
Antecedentes patológicos (no óseos)	29 (31,2%)	4 (14,8%)	0,094

IMC: Índice de masa corporal.

Nuestros resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en los valores densitométricos entre las mujeres que habían sufrido fractura tras 8 años de seguimiento y las que no (Tabla 17).

Tabla 17. Resultados de asociación a fractura ósea de los valores densitométricos y TBS en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.

	Fractura tras 8 años de seguimiento		p-valor
	No	Si	
DMO cuello (g/cm ²)	0,90±0,13	0,91±0,10	0,697
sDMO (mg/cm ²)	152,24±22,03	154,55±20,34	0,644
vDMD trabecular(mg/cm ³)	152,91±38,80	149,90±25,76	0,721
vDMD integral(mg/cm ³)	305,62±52,76	304,95±38,21	0,953
vDMD cortical(mg/cm ³)	804,76±85,73	811,15±61,26	0,733
mcT	1,88±0,12	1,90±0,15	0,653
vDMO trabecular (g/cm ³)	150,73±43,21	145,66±28,54	0,602
vDMO cortical (g/cm ³)	147,80±23,62	148,50±21,08	0,899
TBS	1,28±0,14	1,26±0,09	0,342
TBS, microarquitectura degradada	17 (20,0%)	6 (23,1%)	0,148

sDMO: densidad mineral ósea estandarizada. vDMD: densidad mineral de dentina volumétrica. vDMO: densidad mineral ósea volumétrica. TBS: trabecular bone score. (escala de hueso trabecular). mcT: tomografía microcomputerizada

El estudio de los niveles del algoritmo FRAX y su categorización tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de mujeres (Tabla 18).

Tabla 18. Resultados de asociación a fractura ósea de los distintos valores de FRAX (con y sin DMO) en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.

	Fractura tras 8 años de seguimiento		p-valor
	No	Si	
FRAX sin DMO (mayor osteoporótica)	3,98±3,06	5,01±3,52	0,14
FRAX sin DMO (mayor osteoporótica), riesgo alto (categorización Internacional)	0 (0%)	0 (0%)	NA
FRAX sin DMO (mayor osteoporótica), riesgo alto (categorización Azagra)	8 (8,6%)	5 (18,5%)	0,339
FRAX sin DMO (fx cadera)	1,05±1,45	1,32±1,79	0,414
FRAX sin DMO (fx cadera), riesgo alto	4 (4,3%)	2 (7,4%)	0,514
FRAX con DMO (mayor osteoporótica)	7,74±5,64	9,90±6,10	0,088
FRAX con DMO (mayor osteoporótica), riesgo alto (categorización internacional)	3 (3,2%)	2 (7,4%)	0,338
FRAX con DMO (mayor osteoporótica), riesgo alto (categorización Azagra)	43 (46,2%)	17 (63,0%)	0,181
FRAX con DMO (fx cadera)	1,42±2,23	1,67±2,42	0,617
FRAX con DMO (fx cadera), riesgo alto	10 (10,8%)	3 (11,1%)	0,958

DMO densidad mineral ósea; fx cadera: fractura de cadera.

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE SUFRIR FRACTURA ÓSEA EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Los resultados del análisis CART nos mostraron que el principal factor de riesgo para sufrir una fractura osteoporótica transcurridos los 8 años de seguimiento, fue el haber sufrido fracturas previas. A su vez, entre las pacientes que habían sufrido una fractura previa, el tener una DMO del cuello femoral menor de 0,67 fue el principal factor de riesgo de fractura. Y entre las pacientes que no habían sufrido fracturas previas, los principales factores de riesgo fueron el IMC y el tener un FRAX sin DMO (mayor osteoporótico) mayor de 9,30 (Figura 18).

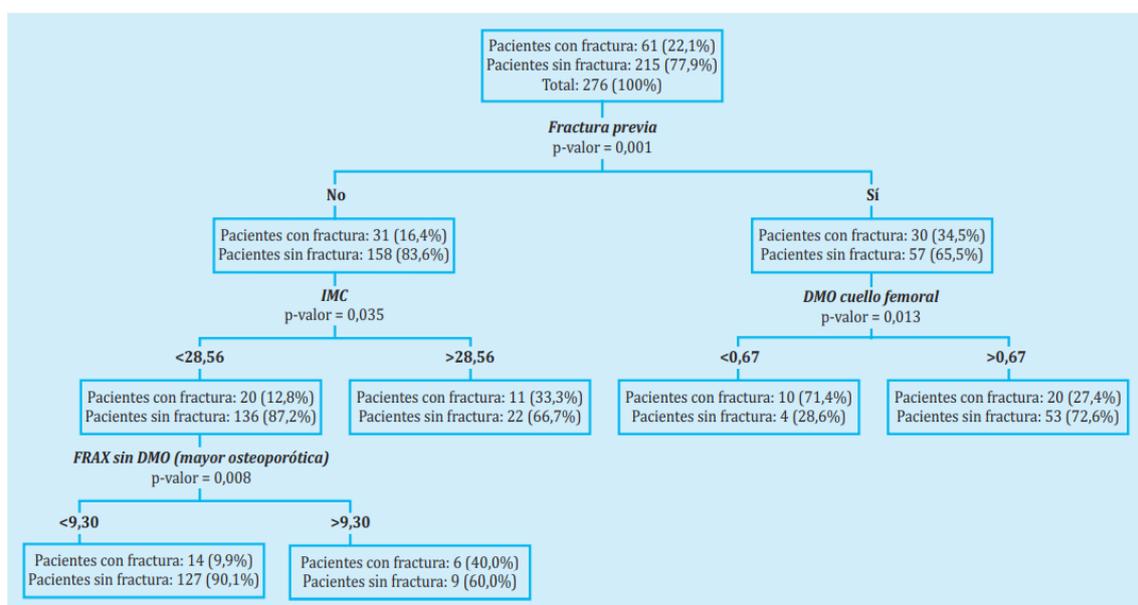


Figura 18. Análisis CART para estudiar los principales factores de riesgo asociados al riesgo de sufrir fractura osteoporótica en el total de las pacientes incluidas en el estudio.

En la Figura 19 se muestran los resultados del análisis CART específicamente en las pacientes diagnosticadas de osteoporosis. En este grupo los principales factores de riesgo para sufrir una fractura tras 8 años de seguimiento fueron el haber sufrido fracturas previas y el tener una DMO del cuello femoral menor de 0,663; sin embargo,

entre las pacientes que no habían sufrido fracturas previas, el principal factor de riesgo fue el tener más de 67 años (Figura 19).

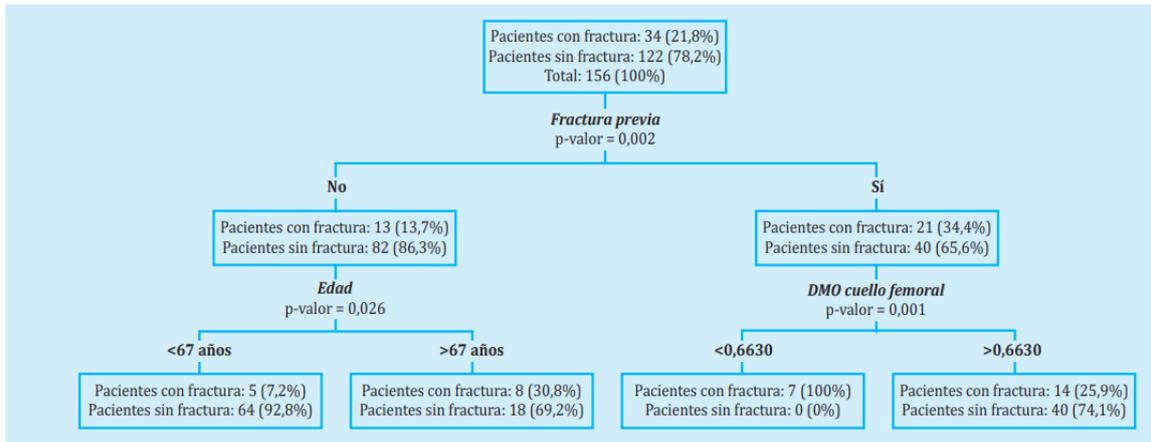


Figura 19. Análisis CART para estudiar los principales factores de riesgo asociados al riesgo de sufrir fractura osteoporótica en las pacientes diagnosticadas de osteoporosis.

Por último, en los resultados del análisis CART realizado solamente en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis, se observó que los principales factores de riesgo para sufrir una fractura osteoporótica fueron el tener más de 55 años y el haber sufrido otras patologías previas no óseas (Figura 20).

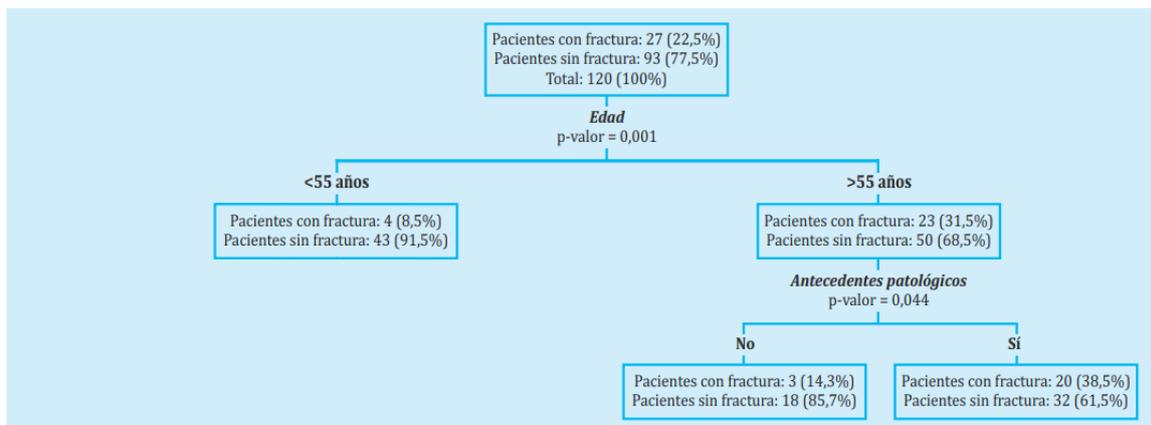


Figura 20. Análisis CART para estudiar los principales factores de riesgo asociados al riesgo de sufrir fractura osteoporótica en las pacientes sin diagnóstico de osteoporosis.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, se evaluaron mujeres postmenopáusicas de la región de Castilla y León, en España. En comparación con la población femenina de Castilla y León, las mujeres de nuestro estudio presentaron un peso medio mayor (36,67 kg vs 68,6 kg) y una estatura media menor (157,52 cm vs 162,3 cm) (139,140). Además, el IMC medio de nuestras pacientes (IMC 25,67) se encontró en el rango de sobrepeso, mientras que el IMC medio en la población femenina de Castilla y León se sitúa en el rango de normalidad. Sin embargo, es acorde a los valores de sobrepeso (IMC \geq 25) que presenta la población española en general, según datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2017 (139). En cuanto a la edad de la menopausia, nuestras pacientes presentaron una media de 47,99 años, que se encuentra en consonancia con la edad media de transición a la menopausia en España (47-48 años) (141).

En relación a las comorbilidades asociadas, nuestros resultados indicaron que el 22,5% de las pacientes presentaron antecedentes patológicos que conllevaban comorbilidades asociadas, y que el 54,7% de las pacientes tenían tratamientos médicos asociados. Estos resultados podrían estar relacionados con la mayor edad de nuestras pacientes en comparación con la población femenina de Castilla y León (139,140). Es difícil hacer una comparación directa de todas las comorbilidades con la población española debido a la heterogeneidad de las muestras y la falta de estudios comparativos similares. Sin embargo, se puede decir que algunos de los antecedentes patológicos presentados por las pacientes en nuestro estudio son frecuentes en la población española, como la hipertensión arterial o la osteoartritis (142). En lo que se refiere a los hábitos tóxicos, el porcentaje de fumadoras en nuestro estudio (30%) fue ligeramente superior al porcentaje de fumadoras en la población femenina de Castilla y León (27,8%) (143). Y claramente superior al porcentaje de mujeres fumadoras en España que, según datos del Ministerio de Sanidad, es del 21,6% (140).

En cuanto a los antecedentes asociados a la fisiopatología de la osteoporosis, nuestros resultados indicaron que el porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de osteoporosis (37,8%) y fracturas de cadera (15,2%) fue significativamente mayor que en

la población femenina de Castilla y León (4,4% y 4,2%, respectivamente) (4,14,15,18). Además, en cuanto a la prevalencia de osteoporosis, encontramos que el 56,5% de las pacientes fueron diagnosticadas de osteoporosis antes del inicio del estudio. Este resultado es superior al encontrado en población española de mujeres postmenopáusicas en Castilla y León, donde se encontró una prevalencia de osteoporosis del 37,7% (13, 144). El porcentaje de pacientes diagnosticadas de osteoporosis antes del inicio del estudio también era superior al porcentaje de mujeres de 50 años o más con osteoporosis en España (35,7%) (13,18, 145). Esto es lógico dado que los criterios de inclusión en el estudio fueron el diagnóstico o la sospecha de osteoporosis.

Respecto a los valores analíticos, encontramos que el nivel medio de vitamina D en nuestra muestra (30,24 ng/mL) está por encima del rango considerado adecuado para prevenir fracturas (≥ 30 ng/mL) (146). Además, el valor medio de insulina (12,85 UI/L) y el HOMA (147,148) sugieren la presencia de resistencia a la insulina en nuestra muestra, lo que puede estar relacionado con un mayor riesgo de fracturas (149). En cuanto a los lípidos séricos, el valor medio de colesterol total (225,65 mg/dL) supera el límite superior del rango considerado normal (200 mg/dL) (150).

Comparando nuestros resultados con la población mundial, se pudo observar que la edad media de las mujeres postmenopáusicas en nuestro estudio es similar a la de la población general. Sin embargo, nuestro estudio incluyó una proporción mayor de pacientes de origen caucásico en comparación con la población mundial, donde hay una mayor diversidad étnica. (36,39,151,152).

INFLUENCIA EN LA CALIDAD ÓSEA DE LOS NIVELES DE INSULINA, DEL ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA, DE HEMOGLOBINA GLICADA, Y DEL ÁCIDO ÚRICO

Los pre-osteoblastos y los osteoblastos tienen receptores de insulina (153). La insulina se une a estos receptores estimulando dos vías metabólicas, MAPK y PI3-K/AKT, que favorecen el crecimiento, proliferación y supervivencia de estas células (154). La insulina actúa como una hormona anabólica que aumentaría la masa ósea. Por lo tanto, la insulina desempeña un papel clave en el metabolismo óseo (155).

El hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina son el elemento etiopatogénico clave de la diabetes tipo 2. Medidos mediante la combinación de la HbA1c y el cálculo HOMA; el hiperinsulinismo podría ser responsable de las variaciones de la masa ósea observado en distintas poblaciones (147).

No todos los estudios muestran resultados uniformes. Algunos de ellos reportan una asociación positiva entre los niveles circulantes de insulina y la densidad mineral ósea (DMO) que no cambia después de ajustar el peso (148), otros muestran una asociación que desaparece al ajustar el peso (153), y otros muestran resultados antagonistas, falta de asociación o asociación negativa entre la insulina y la masa ósea (156). A pesar de este aumento en la masa ósea, cortical y trabecular, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de fractura. Es probable que estén involucrados factores relacionados con la calidad ósea (157)

En nuestro estudio utilizamos un procedimiento basado en DXA para valorar vDMO en mujeres no diabéticas y encontramos que los valores más elevados de HOMA e insulina se asociaban a incrementos en vDMO, a nivel tanto cortical como trabecular. No encontramos relación entre nivel de insulina y TBS tras haber ajustado por IMC, pero sí que hubo una relación antes TBS, HOMA y HbA1C que se mantuvo. Además, las mujeres del cuartil superior de HbA1C tuvieron valores más bajos de TBS.

La medición del área de densidad mineral ósea (aDMO) mediante DXA es una imagen proyectada, realizándose una aproximación media sobre la zona de interés. Esto crea una disminución de la sensibilidad en la monitorización de cambios producidos por patologías, tratamientos, o cambios metabólicos (ya sea alteración de niveles de glucosa como vemos en este apartado o ácido úrico como veremos en el siguiente).

La QTC es el *gold standard* para valorar la densidad volumétrica tanto en a nivel cortical como trabecular (48,69) pero además de ser cara, supone altas dosis de radiación. La dosis de adquisición es de entre 10-100 veces mayor a la de un escaneado DXA y tiene un coste total mucho mayor. Por todo ello, las nuevas técnicas como los modelos 3D se han propuesto para solucionar estas limitaciones. Este sistema utiliza estructuras estadísticas 3D y un modelo densitométrico del fémur proximal, construido mediante una base de datos de escaneados QTC. El modelo es grabado desde una DXA standard (134,135).

La medición de vDMO en los compartimentos cortical y trabecular es validado frente al *gold standard* del QTC. Los cambios en geometría 3D combinados con la DMO derivada de DXA pueden sin embargo reflejar de forma precisa los cambios óseos producidos por patologías o alteraciones metabólicas. Esta técnica ya se ha utilizado para valorar el efecto de diferentes fármacos que se utilizan frecuentemente en el tratamiento de la osteoporosis, además de para establecer las diferencias entre los pacientes con fracturas de cadera que recibieron tratamiento y los que no (134,135, 158).

Nuestros resultados mostraron que tanto **los niveles de insulina como la resistencia a la insulina se asociaban con un incremento en la vDMO cortical y trabecular**, especialmente en esta última. Otros estudios habían analizado esta relación previamente, pero ninguno ha utilizado las técnicas que presentamos en este estudio. Shanbhogue et al encontraron una asociación entre la resistencia a la insulina y la vDMO

total, cortical y trabecular en mujeres caucásicas americanas utilizando QCT de alta resolución (159). Su efecto no parecía modificarse después de haber ajustado por peso. Haffner et al (160) encontraron una relación directa entre niveles de insulina y vDMO a nivel del cuello femoral pero la relación desaparecía cuando se ajustaba por peso. Srikanthem et al. (153) obtuvieron resultados similares, aunque su estudio incluía un 19% de pacientes diabéticas. Los autores observaron una relación inversa con la fuerza de carga relativa más baja en cuello de hueso femoral. Estudios realizados en Asia como los de Yang y Kalimeri, encontraron resultados distintos. Presentan una relación negativa entre vDMO y resistencia a la insulina después de ajustar para diferentes parámetros incluyendo el peso; siendo el efecto mayor a nivel cortical (156, 161).

Nuestro estudio también mostró que, al ajustar los resultados por el IMC, la relación negativa entre vDMO y resistencia a la insulina desaparecía, lo que indica que el sobrepeso podría ser un elemento clave, con un pequeño incremento observado en a nivel cortical. Ninguna de nuestras pacientes era diabética, y aunque un porcentaje considerable presentaron osteoporosis, las pacientes con y sin osteoporosis presentaron resultados similares.

Se ha sugerido en varios trabajos que el sobrepeso, cuantificado de acuerdo al IMC, tiene un cierto efecto protector para el hueso (162). Esto se podría explicar por varios mecanismos (163). La Leptina, una citoquina producida por los adipocitos, se incrementa en individuos con mayor carga grasa. Los estudios *in vitro*, en este aspecto muestran que la leptina estimula la osteoblastogénesis sin afectar a los osteoblastos maduros (164). Sin embargo, un exceso de peso también podría ser perjudicial debido a la liberación de citoquinas inflamatorias por la grasa visceral (165). Se ha publicado que IL-6 y TNF alfa incrementan la expresión de M-CSF, RANK y RANKL estimulando la osteoclastogénesis (166). El osteocito se comporta como un mecanostato en respuesta a la sobrecarga mecánica del sobrepeso. Libera IGF-I que actúa sobre los receptores localizados en los osteoblastos, los que a su vez incrementan la formación de hueso (167). Por el contrario, esta molécula bloquea la acción de la esclerostina, un inhibidor

de la vía metabólica de Wnt. La relación directa entre la esclerostina y la resistencia a la insulina se ha identificado en pacientes obesas y con diabetes tipo 2 (168, 169).

La esclerostina es una proteína secretada por los osteocitos que actúa como un inhibidor de la formación ósea. Se une a los receptores de frizzled en los osteoblastos y bloquea la vía de señalización Wnt/ β -catenina, que es esencial para la diferenciación y la función de los osteoblastos y la formación de hueso. Sin embargo, la esclerostina no es la única reguladora de la formación ósea, y su efecto puede verse limitado por otros factores. La esclerostina inhibe la formación de hueso, pero su efecto puede verse limitado por la liberación del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) (170,171).

El IGF-I es un factor de crecimiento producido principalmente por el hígado, pero también por otros tejidos, incluyendo el hueso, y tiene un papel importante en la regulación del crecimiento y la formación ósea. Se ha demostrado que la adición de IGF-I a los cultivos de células de osteoblastos disminuye los efectos inhibitorios de la esclerostina sobre la formación de hueso (172). Además, estudios en modelos animales han demostrado que la administración de anticuerpos contra la esclerostina aumenta la masa ósea y mejora la calidad ósea, en parte a través de la regulación positiva del IGF-I (173). En resumen, aunque la esclerostina actúa como un inhibidor de la formación ósea, su efecto puede ser limitado por la acción de otros factores, como el IGF-I, que tienen un papel importante en la regulación de la homeostasis ósea.

Otra razón, extensamente estudiada, por la que el sobrepeso podría tener un efecto protector en el hueso, especialmente en mujeres, es debido a la síntesis de estrógenos en la grasa periférica. Este efecto protector puede conferir una ventaja tras la menopausia, cuando se produce una rápida pérdida de masa ósea en los siguientes cinco a siete años debido a la caída de los niveles de estrógenos (59,60). Además, se ha observado que la DMO, tanto en general como específicamente en el fémur, era mayor en mujeres con obesidad al inicio de la menopausia (172). Se ha demostrado que la terapia con estrógenos mejora el balance de calcio en pacientes postmenopáusicas con

osteoporosis y aumenta la conversión de 25-hydroxyvitamina D (25OHD) en 1,25-(OH)2D (174). Un mayor peso corporal también se asocia con mayores concentraciones de andrógenos en suero, incluyendo testosterona, dehidroepiandrosterona-sulfato y androstenodiona (160). Esto sugiere que parte del efecto protector del IMC elevado puede verse explicado por la influencia hormonal, especialmente en mujeres que tienen mayores niveles de estrógenos en el organismo (176).

El TBS es identificado como una medida de calidad del hueso y un valor predictor del riesgo de fracturas. Numerosos estudios en diabéticos han mostrado un descenso de TBS que se relaciona de forma inversa con la resistencia a la insulina (177,178). En nuestros resultados además encontramos que en pacientes no-diabéticos hay una **relación inversa entre el valor de la HbA1c y los niveles de TBS**. Dado que la HbA1c valora la situación metabólica de la glucosa en sangre, es razonable suponer que una glucemia elevada podría facilitar la glicosilación no-enzimática que forma las uniones intermoleculares a nivel del colágeno, que compone la matriz del hueso, lo que llevaría a la formación de los denominados como productos de glicosilación avanzada (AGEs) (179). Los AGEs se encuentran en la región media de las fibras de colágeno, reduciendo la tolerancia de los huesos a la deformación y disminuyendo su resistencia, lo que aumenta su fragilidad (180). Los AGEs pueden actuar tanto sobre osteoblastos como sobre osteoclastos. Actúan sobre receptores específicos de los osteoblastos disminuyendo su proliferación y diferenciación. También activan la ruta NF-kB en osteoblastos, aumentando la liberación de citoquinas inflamatorias que actúan en los osteoclastos, lo que estimula su proliferación y activación, desembocando en una mayor resorción de hueso (181). Estos datos parecen ser congruentes con estudios sobre diabéticos tipo 1 y TBS, en los que se describe la relación entre fracturas y TBS, y fracturas y la HbA1c (182).

Los hallazgos de nuestro trabajo por tanto muestran que en las pacientes postmenopáusicas no diabéticas hubo una **relación directa entre resistencia a la insulina y vDMO**, directamente proporcional al aumento de peso, y con un mayor efecto a nivel trabecular. Nuestro trabajo es el primero que usa esta técnica para valorar vDMO.

Nuestros hallazgos también sugieren que el peso es fundamental a la hora de valorar el riesgo de fractura en cualquier paciente. El TBS se relaciona de forma inversa con la HbA1c, sin relación con el peso, indicando un deterioro en la calidad del hueso que podría justificar un incremento en el riesgo de fractura debido a la forma en que la glicosilación afecta a la arquitectura del hueso e impide su correcta reparación.

El **ácido úrico** es el producto final del metabolismo de las purinas. Su aumento ocurre como consecuencia de un aumento en su producción o una disminución en su excreción, siendo la hiperuricemia el factor predisponente responsable de la gota (183). Se ha asociado niveles elevados de ácido úrico con un aumento en el riesgo vascular (hipertensión, diabetes y aterosclerosis) (184). Sin embargo, podría tener un efecto beneficioso en enfermedades con alto nivel de estrés oxidativo debido a que el ácido úrico es un potente antioxidante, siendo responsable de aproximadamente el 50% de la actividad antioxidante del plasma (185). Una de estas enfermedades es la osteoporosis.

Al utilizar la valoración de vDMO mediante DXA, nuestro estudio mostró que unos **niveles más altos de ácido úrico en sangre se asociaban con un incremento en vDMO tanto a nivel cortical como trabecular**. También mostraron que las mujeres que se encuentran en el cuartil superior del estudio tenían a su vez valores mayores de vDMO. Por otra parte, no se encontró relación entre el ácido úrico y aDMO. Ni tampoco se encontró relación entre los niveles de ácido úrico y TBS.

Este es el primer estudio en analizar la relación entre vDMO (medida mediante DXA), parámetros óseos y relacionarlos con los niveles de ácido úrico en sangre de mujeres postmenopáusicas. Ningún estudio previo incluye estos parámetros. Otros estudios si que han encontrado esta relación en otros grupos poblacionales. Por ejemplo, Nabipour et al, en un estudio poblacional realizado sobre varones ancianos, observó que niveles elevados de ácido úrico se asociaban con incrementos de en BMD lumbar y en cadera, con una reducción de la incidencia de fracturas una vez ajustadas las diferentes variables (186). Unos resultados similares se observaron en el estudio MrOs que incluyó 5994

varones con edad media de 74 ± 6 años, el ácido úrico se asoció con incrementos en la masa ósea y la reducción de fracturas no-vertebrales (187). Los resultados de Ahn et al. y Han et al. fueron similares en mujeres postmenopáusicas. Ahn et al. llevaron a cabo un estudio longitudinal en mujeres postmenopáusicas con hiperuricemia, y encontraron una relación significativa entre los niveles elevados de ácido úrico y una disminución en los marcadores de formación ósea, como el colágeno tipo I C-terminal telopéptido (CTX-I) y la fosfatasa alcalina ósea (BALP). Además, Han et al. investigaron la asociación entre los niveles de ácido úrico y los marcadores de resorción ósea, como el telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX-I) y la tartrato resistente a la fosfatasa ácida (TRAP), y encontraron un aumento significativo en dichos marcadores en mujeres postmenopáusicas con niveles elevados de ácido úrico. (188,189).

El estudio Rotterdam además incluyó mediciones de valores biomecánicos como la geometría de cadera. Los valores de ácidos úricos se asociaron de forma positiva con el grosor cortical y la reducción del número de fracturas (190). En la población asiática se han publicado varios estudios con resultados similares. Merece especial mención el estudio de Lin et al (191) que incluye 17735 individuos, y no solo encontró una relación directa entre ácido úrico y masa ósea, si no que los individuos con niveles altos de ácido úrico en sangre tuvieron un porcentaje más bajo de osteoporosis. Los resultados de los estudios longitudinales no han sido uniformes. Mientras que uno de ellos mostraba una baja tasa de pérdida de masa ósea durante los años de seguimiento, otros no mostraron la misma asociación (191,192,193). Dos meta-análisis han sido publicados al respecto. Veronese et al. en un estudio que incluyó 55859 individuos mostró una relación directa entre el ácido úrico y la masa ósea además de una reducción en el número de fracturas (193). Yin et al. también observa una reducción de fracturas, tras analizar 29110 individuos (194).

Como hemos comentado en el apartado anterior, aunque el *gold standard* es el QTC, dados los inconvenientes de la técnica, el estudio con DXA 3D permite la valoración ósea, en función de las alteraciones metabólicas, con los resultados demostrados. La relación que

observamos en nuestro estudio entre los niveles de ácido úrico y el incremento en la vDMO de la DXA se observó en ambos niveles, el cortical y el trabecular, pero se apreciaba un mayor efecto a nivel trabecular. Esta diferencia podría explicarse por sus propiedades. Las propiedades materiales de los compartimentos óseos difieren en: el hueso trabecular tiene menor contenido en calcio y mayor contenido de agua comparado con el hueso cortical. El hueso trabecular tiene una gran superficie de exposición con la médula ósea y el flujo sanguíneo, por lo que el recambio es mayor que en el hueso cortical (195).

El ácido úrico también tiene un efecto antioxidante que puede ser beneficioso para la salud ósea. De hecho, se ha demostrado que el ácido úrico puede actuar como un antioxidante endógeno que bloquea los radicales libres y, por lo tanto, reduce el estrés oxidativo y la resorción ósea. La actividad anti-resortiva sería entonces mayor en el hueso trabecular por estos radicales libres, y por ello tener el ácido úrico un efecto menor en el hueso cortical (196). Estos hallazgos sugieren que el ácido úrico podría tener un efecto beneficioso sobre la salud ósea en algunas circunstancias y que este efecto podría ser más pronunciado en el hueso trabecular que en el cortical.

También en nuestro estudio se analizó la relación entre los niveles de ácido úrico y TBS, nunca ha sido analizada hasta la fecha. Los resultados de nuestro estudio no mostraron relación entre ambos. Como hemos comentado antes, el efecto beneficioso del ácido úrico podría venir por su actividad antioxidante. Un incremento en el estrés oxidativo es uno de los mecanismos que interviene tanto en la osteoporosis postmenopáusica, por la falta de estrógenos, como en la osteoporosis senil (197,198).

FACTORES DE RIESGO, DENSITOMÉTRICOS Y VALORES DE TBS Y FRAX ASOCIADOS A FRACTURA ÓSEA

Nuestro estudio identificó los factores de riesgo asociados con la fractura osteoporótica en la muestra de mujeres postmenopáusicas; siendo la edad, la fractura previa y las caídas previas las que presentaron mayor asociación con el riesgo de fractura. Además,

los pacientes que sufrieron fractura tenían niveles significativamente más bajos de vDMD trabecular, vDMD integral y vDMO trabecular en comparación con aquellos que no sufrieron fractura. Los niveles y la categorización de riesgo alto del FRAX sin y con DMO para fractura mayor osteoporótica y de cadera se asociaron con las pacientes que habían sufrido una fractura tras 8 años de seguimiento.

La relación entre la edad, la fractura previa y el riesgo de fractura osteoporótica se ha estudiado ampliamente en la literatura. Por ejemplo, el estudio GLOW, en el que se estudió a 51762 mujeres de todo el mundo; encontró que la edad y las fracturas previas en diferentes localizaciones son factores de riesgo importantes para la fractura osteoporótica (199). Otro estudio multicéntrico encontró que las mujeres mayores de 70 años con fractura previa tienen un mayor riesgo de fractura osteoporótica (200).

Los hallazgos de la relación entre la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura también son consistentes con la literatura. La densidad mineral ósea es un predictor importante del riesgo de fractura osteoporótica, y los valores de vDMD trabecular y vDMO trabecular se han encontrado en estudios previos significativamente disminuidos en pacientes con fracturas osteoporóticas (201,202).

Finalmente, los resultados de nuestro uso de la herramienta FRAX para evaluar el riesgo de fractura osteoporótica también son acordes a estudios previos en los que se ha validado, destacando como hemos mencionado en otros puntos de este trabajo el estudio de Kanis de 2005, en el que la validación de FRAX en mujeres de edad avanzada encontró que el uso de esta herramienta mejora la precisión en la identificación de pacientes con alto riesgo de fractura (81).

Por tanto, en conjunto nuestros hallazgos están en línea con la literatura previa sobre los factores de riesgo para la fractura osteoporótica en mujeres. La edad, la fractura previa, las caídas previas y la densidad mineral ósea se han encontrado previamente

para estar asociados con el riesgo de fractura, y el uso de herramientas como FRAX puede mejorar la precisión en la identificación de pacientes con alto riesgo de fractura.

CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE FRACTURAS

En nuestro estudio, hemos identificado que la presencia de fractura previa, la edad y el FRAX (con o sin densidad mineral ósea) son los principales indicadores que permiten distinguir a los pacientes que han sufrido una fractura osteoporótica durante el seguimiento. Cabe destacar que, en el análisis CART, el FRAX pierde cierto valor predictivo, lo que sugiere que podría estar actuando más como un marcador de la severidad de la enfermedad que como un predictor independiente.

En el análisis CART, que tiene en cuenta los factores que pueden influir en la aparición de fracturas durante el periodo de seguimiento, observamos que, para el total de la población, el elemento clave es la existencia de fractura por fragilidad previa complementada con una DMO en cuello femoral inferior a 0,67. Mientras que el factor “protector” que se asocia con la ausencia de fracturas fue un IMC de 28 o inferior y un FRAX para fractura mayor osteoporótica por encima de 9,3. Estos resultados concuerdan, como hemos comentado previamente, con la importancia del efecto protector de un IMC elevado., sobre todo en pacientes postraumáticas.

Un IMC elevado se ha asociado con una mayor densidad ósea y, por lo tanto, puede tener un efecto protector en el desarrollo de osteoporosis. Esta asociación es particularmente importante en pacientes postraumáticos, ya que una mayor densidad ósea puede ayudar a prevenir futuras fracturas. Sin embargo, es importante tener en cuenta que un IMC elevado también puede tener efectos negativos sobre la salud en general (163,188).

En pacientes con diagnóstico de osteoporosis y tratamiento activo, los datos indicaron que la edad por encima de los 67 años fue el factor distintivo asociado a un mayor riesgo de sufrir fracturas, en ausencia de fractura previa. En este caso, el FRAX no resultaría útil como predictor. Esto es coherente con la menor utilidad del FRAX en pacientes osteoporóticos tratados. (203). En pacientes sin diagnóstico de osteoporosis, el factor determinante en la aparición de fracturas fue la edad por encima de los 55 años y la patología no ósea asociada. La fractura previa constituyó el primer determinante en la aparición de fracturas posteriores, lo que destaca la importancia de la prevención secundaria (204,205)

Es importante destacar que existe un elevado porcentaje de hombres y mujeres con alto riesgo de fractura previa que no son diagnosticados ni tratados a lo largo de su vida (206). Esto es especialmente preocupante para la fractura vertebral y la de cadera, ya que esta última es la complicación más grave de la osteoporosis debido a su elevada morbimortalidad, considerando que la existencia, severidad y número de fracturas aumentan el riesgo. (207). En este caso, la DMO es un predictor fuerte y consistente de fractura posterior.

Por otro lado, en relación a la eficacia de los distintos tratamientos para la reducción de fracturas, estudios recientes han demostrado que el aumento de la DMO es un factor determinante en su eficacia. (208). En el presente estudio, la existencia de una DMO en cuello femoral por debajo de 0,660 fue un fuerte predictor concordante con estos datos.

Otro factor importante en la aparición de nuevas fracturas es el factor temporal, lo que ha llevado al concepto de riesgo inminente de fractura, que supone un mayor riesgo en los primeros dos años tras la fractura. (209,210,211). El riesgo de fractura inminente es particularmente alto en los pacientes que han sufrido una fractura vertebral. De hecho, según un estudio publicado por Lindsay recopilando el seguimiento de pacientes durante los años posteriores a la primera fractura, la tasa de fracturas adicionales fue del 19.2% en el año siguiente a la primera fractura vertebral (212). La fractura inminente

se debe a la pérdida de densidad ósea y la debilidad en los huesos, lo que aumenta el riesgo de fracturas adicionales. Es por ello que la prevención secundaria es esencial para reducir el riesgo de fracturas inminentes y mejorar la calidad de vida de los pacientes con osteoporosis (211).

La prevención secundaria incluye una evaluación del riesgo de fractura inminente, que se basa en varios factores, como la edad, el género, la densidad ósea y la historia de fracturas anteriores. Los pacientes identificados como de alto riesgo de fractura inminente pueden recibir tratamiento para reducir el riesgo de fracturas adicionales, habitualmente combinando la terapia farmacológica con los cambios en el estilo de vida (213). En un estudio realizado en una cohorte que incluyó 377.561 mujeres mayores se observó que el mayor riesgo de fractura se producía en los 5 años siguientes, siendo especialmente frecuente en los dos primeros. Estos autores encontraron que los factores determinantes eran la edad, el lugar de la fractura y la patología ósea asociada (214). Aunque en el presente estudio no se determinó este riesgo inminente ni la localización de las fracturas posteriores, la edad y la patología asociada estuvieron presentes en las pacientes no diagnosticadas de osteoporosis, lo que coincide con los datos de la serie mencionada.

En conclusión, nuestro estudio confirma la importancia de la prevención secundaria en pacientes con fractura previa y la necesidad de un diagnóstico y tratamiento adecuados en aquellos con alto riesgo de fractura. Además, los resultados de nuestro estudio son consistentes con la literatura existente en relación a la importancia de la DMO, la edad y la patología asociada como factores determinantes en la aparición de nuevas fracturas.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El estudio que hemos llevado a cabo presenta ciertas limitaciones que debemos tener en cuenta. En primer lugar, cabe señalar que se trata de un estudio transversal, lo que resta validez a la causalidad entre las variables. Además, la población estudiada es bastante heterogénea, ya que está compuesta tanto por mujeres osteoporóticas como no-osteoporóticas. Aunque al comparar ambos grupos no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, debemos tener en cuenta que la población con osteoporosis está recibiendo tratamiento con antiresortivos, lo que podría afectar algunos parámetros de relación, como el ácido úrico y su relación con la densidad mineral ósea. Por otro lado, es importante destacar que no disponemos de datos sobre otros parámetros analíticos que podrían tener un papel relevante en la densidad mineral ósea, como los parámetros renales. La inclusión de estos datos en futuros estudios podría sugerir nuevas líneas de investigación que podrían ayudarnos a comprender mejor las complejas relaciones que existen entre los distintos factores que influyen en la salud ósea.

A pesar de estas limitaciones, el estudio presenta fortalezas importantes en cuanto a su metodología. En primer lugar, la muestra ha sido obtenida de una misma área geográfica, lo que minimiza las posibles influencias de factores ambientales o culturales en los resultados. Además, se ha utilizado un mismo laboratorio para realizar todas las determinaciones analíticas, lo que garantiza la fiabilidad y validez de los datos obtenidos. Por último, el número de investigadores involucrados en el procesamiento de los datos ha sido limitado, lo que reduce la posibilidad de errores o sesgos en la interpretación de los resultados. Otra fortaleza del estudio es que se ha utilizado un cuestionario validado para recopilar información sobre los hábitos de vida y la salud de las participantes. Esto nos ha permitido obtener datos detallados sobre variables importantes, como el consumo de calcio, el tabaquismo o la actividad física, que pueden influir en la salud ósea. Además, el uso de técnicas de imagen de última generación, altamente precisas y fiables, aumenta la validez de los resultados obtenidos.

En resumen, aunque es cierto que nuestro estudio presenta algunas limitaciones, consideramos que las fortalezas metodológicas del estudio, compensan las mismas y nos permiten obtener resultados sólidos y fiables. Sin embargo, sería recomendable realizar futuros estudios que permitan explorar en mayor profundidad las complejas relaciones que existen entre los distintos factores que influyen en la salud ósea, para poder diseñar intervenciones más efectivas que contribuyan a prevenir y tratar la osteoporosis.

Para ampliar la validez y generalización de los hallazgos de un estudio, es recomendable considerar varias estrategias. Primero, se debería ampliar la muestra incluyendo a un mayor número de participantes, de distintas edades, etnias y características socioeconómicas. Esto permitiría mejorar la representatividad de la población estudiada y aumentar la potencia estadística.

Además, un seguimiento más a largo plazo permitiría evaluar la persistencia de los efectos observados, así como el impacto a largo plazo de las intervenciones propuestas. Asimismo, un seguimiento multicéntrico que incluya varias comunidades autónomas permitiría mejorar la representatividad y generalización de los resultados. Por último, el uso de herramientas de inteligencia artificial nos podría ayudar a establecer un algoritmo que determine el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas ciñéndose a las condiciones descritas en nuestra comunidad autónoma.

CONCLUSIONES

Basándonos en los resultados obtenidos, las conclusiones de nuestro estudio fueron:

1. Entre los parámetros analíticos asociados a la calidad ósea y el riesgo de fractura osteoporótica en mujeres postmenopáusicas, se encontró una relación significativa entre niveles de HOMA-IR, insulina, HbA1C y ácido úrico, y parámetros densitométricos. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar estos parámetros como indicadores de riesgo y calidad ósea en la evaluación de mujeres postmenopáusicas de nuestra población.
2. Se identificaron parámetros densitométricos utilizando tecnologías de densitometría 3D y TBS que estuvieron asociados con el riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas. Los valores de DMO en diferentes regiones, y los valores de TBS mostraron diferencias significativas entre las mujeres que sufrieron fracturas y las que no. Estos parámetros proporcionan información útil para la evaluación del riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas de nuestra población.
3. Las herramientas diagnósticas utilizadas en este estudio, como el algoritmo FRAX, demostraron capacidad de predicción en la estimación del riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas de nuestra población. La inclusión de parámetros analíticos y densitométricos en el algoritmo permitió una evaluación más precisa y personalizada del riesgo. Estas herramientas son valiosas para la identificación temprana de mujeres postmenopáusicas con mayor riesgo de fractura y facilitan la toma de decisiones terapéuticas y preventivas.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

1. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS.

Relationship between insulin resistance (HOMA-IR), Trabecular Bone Score (TBS) and 3Dimensional Dual-energy X-ray Absorptiometry (3D-DXA) in non-diabetic postmenopausal women. Francisco Campillo-Sánchez, Ricardo Usategui-Martín, Ángela Ruiz de Temiño, Judith Gil, Marta Ruiz-Mambrilla, Jose María Fernández-Gómez, Antonio Dueñas-Laita, José Luis Pérez-Castrillón.

Journal of Clinical Medicine. 2020 Jun 03.

FI= 3,303 Rango= 36/165 (Q1), Área= Medicine, General and Internal (JCR).

Predictores del riesgo de fractura en una población de mujeres postmenopáusicas mediante el procedimiento estadístico binario CART. Francisco Campillo-Sánchez, Ricardo Usategui-Martin, Judith Gil, Ángela Ruiz de Temiño, Yolanda Gonzalez-Silva, Marta Ruiz-Mambrilla, Antonio Dueñas-Laita, José-Luis Pérez Castrillón.

Revista Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Vol 12. Número 4. Oct-Dic 2020

FI= 0,156 Rango= 190/227 (Q4), Área= Medicine, Endocrinology, Diabetes and Metabolism (Rev. de Osteoporos. y Metab. Miner.)

2. COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES.

- Comunicación tipo Poster: Relación entre resistencia a la insulina y TBS en mujeres postmenopáusicas no diabéticas. Campillo Sanchez E, Usategui Martin R, Gobernado Tejedor J, Gil J, Ruiz de Temiño A, Perez Castrillon JLXXXV Edición nacional de formación Sociedad Española de Ginecología y Obstetría (SEGO) 2019.

- Comunicación tipo Poster: Asociación entre ácido úrico, Trabecular Bone Score (TBS) y 3D-DXA en mujeres postmenopáusicas. Campillo Sanchez F, Usategui Martin R, Ruiz de Temiño A, Gil J, Ruiz Mambrilla M, Perez Castrillon JL XXIV Congreso Sociedad Española de Investigación Osea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) 2019.
- Comunicación tipo Poster: Asociación entre resistencia a la insulina (HOMA), Trabecular Bone Score (TBS) y 3D-DXA en mujeres postmenopáusicas no diabéticas. Campillo Sanchez F, Usategui Martin R, Ruiz de Temiño A, Gil J, Ruiz Mambrilla M, Perez Castrillon JL XXIV Congreso Sociedad Española de Investigación Osea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) 2019.
- Comunicación tipo Poster: Association between insulin resistance (HOMA), trabecular bone score (TBS) and DXA-derived 3D measurements of the cortical and trabecular bone in nondiabetic postmenopausal women. R. Usategui , J. Gil , A. Ruiz de Temiño , F. Campillo , L. Humbert , J. L. Pérez-Castrillón World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (IOF-ESCEO). Paris 2019.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Fisiología y fisiopatología ósea [Internet]. Madrid: SEIOMM; 2020. Disponible en: <https://www.seiomm.org/investigacion/fisiologia-y-fisiopatologia-osea>*
2. *Osteoporosis 4 etapas - Representación 3D - Foto de stock. Disponible en: <https://www.istockphoto.com/es/foto/osteoporosis-4-etapas-representaci%C3%B3n-3d-gm626207916-110484589>*
3. *Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM); 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/02.*
4. *Herrera A, Martínez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. Int Orthop. 2006 Feb;30(1):11-4.*
5. *Schwartz AV, Kelsey JL, Maggi S, Tuttleman M, Ho SC, Jónsson PV, Poór G, Sisson de Castro JA, Xu L, Matkin CC, Nelson LM, Heyse SP. International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for Research on Aging. Osteoporos Int. 1999;9(3):242-53.*
6. *Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. Bone. 2001;29(5):413-8.*
7. *Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone. 1995 Nov;17(5 Suppl):505S-511S.*
8. *Baron YM, Brincaat M, Galea R, Baron AM. The epidemiology of osteoporotic fractures in a Mediterranean country. Calcif Tissue Int. 1994 May;54(5):365-9.*
9. *Zebaze RM, Seeman E. Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. Osteoporos Int. 2003;14(4):301-5.*
10. *Löfman O, Berglund K, Larsson L, Toss G. Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. Osteoporos Int. 2002 Jan;13(1):18-25.*
11. *Cordey J, Schneider M, Bühler M. The epidemiology of fractures of the proximal femur. Injury. 2000 Sep;31 Suppl 3:C56-61.*

12. Crowson CS, O'Fallon WM. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int.* 1999;9(1):29-37.
13. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Alvarez Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc).* 2001 Jan 27;116(3):86-8.
14. Izquierdo Sanchez, M et al. Epidemiología de la fractura osteoporótica de cadera en la provincia de Zamora (1.993). *Rev. Esp. Salud Publica [online].* 1997, vol.71, n.4, pp.357-367. ISSN 2173-9110.
15. Candau E, De la Fuente B, Pozo A, Alvarez J.I, Nieto C. Epidemiología de las fracturas de cadera en la provincia de Valladolid en 1991. *Rev Esp Enf Metab Oseas.*1993; 2: 73-74.
16. M. Naves Díaz, J.B. Díaz López, C. Gómez Alonso, A. Altadill Arregui, A. Rodríguez Rebollar, J.B. Cannata Andía. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un período de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*, 115 (2000), pp. 650-653.
17. Aguilar Del Rey FJ, Pérez González O. Epidemiology of osteoporotic fractures in Andalusia, Spain, from 2000-2010. *Med Clin (Barc).* 2018 Apr 23;150(8):297-302.
18. Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé-Batista A, Gabriel-Escoda P, Zwart M, Díaz-Herrera MA, Pujol-Salud J, Iglesias-Martínez M, Puchol-Ruiz N. Incidencia de la fractura de fémur en España (1997-2010) [Incidence of hip fracture in Spain (1997-2010)]. *Med Clin (Barc).* 2015 Dec 7;145(11):465-70.
19. Haney EM, Blizotes MM. Male osteoporosis: new insights in an understudied disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Jul;20(4):423-8.
20. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 2007; 13: 792-801.
21. Ross FP. Interleukin 7 and estrogen-induced bone loss. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 147-149.
22. Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev* 2005; 208: 154-168.
23. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5055.
24. Kasper, D., Hauser, S., Jameson, L., et al. (2016). *HARRISON Principios de Medicina Interna.* v.1. 19 ed. China, China: McGrawHill Interamericana Editores 2016. xxxviii,465,A-61,I-200.

25. *Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012 Sep;41(3):595-611.*
26. *Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. J Bone Miner Metab. 2008;26(1):1-8.31 .*
27. *Liang H, Qi W, Yu F, Jiajue R, Chi Y, Liu W, Wang O, Li M, Xing X, Yu W, Jiang Y, Xia W. Relationships between sclerostin and morphometric vertebral fractures, bone mineral density, and bone microarchitecture in postmenopausal women. Arch Osteoporos. 2023 Apr 29;18(1):57.*
28. *Jilka RL. The relevance of mouse models for investigating age-related bone loss in humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013 Oct;68(10):1209-17.*
29. *Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ 1993 Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. New Engl J Med 328: 460– 464.*
30. *Reyes-Garcia R, Mendoza N, Palacios S, Salas N, Quesada-Charneco M, Garcia-Martin A, Fonolla J, Lara-Villoslada F, Muñoz-Torres M. Effects of Daily Intake of Calcium and Vitamin D-Enriched Milk in Healthy Postmenopausal Women: A Randomized, Controlled, Double-Blind Nutritional Study. J Womens Health (Larchmt). 2018 May;27(5):561-568.*
31. *Almeida M, Han L, Ambrogini E, et al. The Effects of Androgens and Estrogens on Mouse Bone Marrow Stromal Cell Differentiation. Stem Cells Dev. 2017;26(7):522-530.*
32. *Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. Osteoporos Int. 2016 Apr;27(4):1281-1386.*
33. *Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. J Clin Pathol. 2008 May;61(5):577-87.*
34. *Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013 Oct;68(10):1243-51.*
35. *Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am. 2006 Nov;32(4):617-29.*
36. *Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF).*

European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013 Jan;24(1):23-57 21 .

37. *International Osteoporosis Foundation (IOF). What is Osteoporosis? [Internet]. IOF; [actualizado enero 2022; acceso 18 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.osteoporosis.foundation/what-is-osteoporosis>*
38. *Prince RL, Lewis JR, Lim WH, Wong G, Wilson KE, Khoo BC, Zhu K, Kiel DP, Schousboe JT. Adding Lateral Spine Imaging for Vertebral Fractures to Densitometric Screening: Improving Ascertainment of Patients at High Risk of Incident Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res. 2019 Feb;34(2):282-289.*
39. *Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44.*
40. *Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jönsson B. Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2004 Jan;15(1):38-42.*
41. *Monte-Secades R, Peña-Zemsch M, Rabuñal-Rey R, Bal-Alvaredo M, Pazos-Ferro A, Mateos-Colino A. Factores de riesgo para la presentación de complicaciones médicas en enfermos con fractura de cadera [Risk factors for the development of medical complications in patients with hip fracture]. Rev Calid Asist. 2011 Mar-Apr;26(2):76-82.*
42. *Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR; Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res. 2003 Nov;18(11):1947-54.*
43. *Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res. 2005 Jul;20(7):1185-94.*
44. *Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM; Manitoba Bone Density Program. Effectiveness of bone density measurement for predicting osteoporotic fractures in clinical practice. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):77-81.*

45. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res.* 1992 Jun;7(6):633-8.
46. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991 Jun 1;114(11):919-23.
47. De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res.* 1998 Oct;13(10):1587-93.
48. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996 Jun;11(6):707-30.
49. Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, Neer RM. Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Oct;67(4):839-44.
50. Yamada M, Ito M, Hayashi K, Ohki M, Nakamura T. Dual energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with other techniques to assess bone density and value in predicting risk of spine fracture. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Dec;163(6):1435-40.
51. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1991 Dec 1;115(11):837-42.
52. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med.* 1989 Sep 1;111(5):355-61.
53. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1993 Jan 9;341(8837):72-5.
54. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, Mascioli SR, Scott JC, Seeley DG, Steiger P, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA.* 1990 Feb 2;263(5):665-8.
55. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993 Oct;8(10):1227-33.
56. Eastell R, Wahner HW, O'Fallon WM, Amadio PC, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes. *J Clin Invest.* 1989 Jan;83(1):168-74.

57. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med.* 1995 Feb 27;98(2A):24S-28S.
58. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA.* 2002 Oct 16;288(15):1889-97.
59. Sociedad Española de Reumatología. *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas.* Madrid: Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la SER para la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas; 2017. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/01/Gui%CC%81a-Osteoporosis-2017-FINAL.pdf>
60. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):399-428.
61. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):518-30.
62. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2020. Disponible en: <https://cdn.nof.org/wp-content/uploads/2019/12/Osteoporosis-Guideline-2020.pdf>
63. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom.* 2015 Jul-Sep;18(3):309-30.
64. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, Rosen HN, Weber DR, Zemel BS, Shepherd JA. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019 Oct-Dec;22(4):453-471.
65. Pacifici R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV. Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Mar;70(3):705-10.

66. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann Rheum Dis.* 1996 Feb;55(2):140-2.
67. Thompson P, Taylor J, Fisher A, Oliver R. Quantitative heel ultrasound in 3180 women between 45 and 75 years of age: compliance, normal ranges and relationship to fracture history. *Osteoporos Int.* 1998;8(3):211-4.
68. Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2006 Jul;21(7):1126-35.
69. Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, Shepherd JA, Schousboe JT. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part I. *J Clin Densitom.* 2015 Jul-Sep;18(3):338-58.
70. Bauer DC, Glüer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Bone Miner Res.* 1995 Mar;10(3):353-8.
71. Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, Oakes S, Day N. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet.* 2004 Jan 17;363(9404):197-202.
72. Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1997 Mar 24;157(6):629-34.
73. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet.* 1996 Aug 24;348(9026):511-4.
74. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res.* 2004 May;19(5):782-93.
75. 83. Zebaze R, Seeman E. Cortical bone: a challenging geography. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):24-29.

76. Buccino F, Colombo C, Duarte DHL, Rinaudo L, Ulivieri FM, Vergani LM. 2D and 3D numerical models to evaluate trabecular bone damage. *Med Biol Eng Comput.* 2021 Oct;59(10):2139-2152.
77. Romero Barco CM, Manrique Arijia S, Rodríguez Pérez M. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin.* 2012 May-Jun;8(3):149-52.
78. Hervás A, Hermoso de Mendoza M, Forcén T, Bartolomé R. Documento para el manejo de la osteoporosis en Atención Primaria. Pamplona: Servicio Navarro de Salud. Osasunbidea. Dirección de Atención Primaria y Salud Mental; 2006.
79. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1137-1148.
80. American College of Radiology. (2019). ACR Appropriateness Criteria® Osteoporosis and Bone Mineral Density. Obtenido de <https://acsearch.acr.org/docs/71087/Narrative/>
81. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltsev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):581-9.
82. Marques A, Ferreira RJ, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JA. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov;74(11):1958-67.
83. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? *J Bone Miner Res.* 2012 Jun;27(6):1243-51.
84. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Morin SN, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Kanis JA. Can change in FRAX score be used to "treat to target"? A population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014;29(5):1074-80.
85. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brixen K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res.* 2013 Aug;28(8):1701-17.
86. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009 Nov 19;339:b4229.
87. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Leslie WD. Overview of Fracture Prediction Tools. *J Clin Densitom.* 2017 Jul-Sep;20(3):444-450.

88. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int.* 2008 Oct;19(10):1431-44.
89. Holloway-Kew KL, Zhang Y, Betson AG, Anderson KB, Hans D, Hyde NK, Nicholson GC, Pocock NA, Kotowicz MA, Pasco JA. How well do the FRAX (Australia) and Garvan calculators predict incident fractures? Data from the Geelong Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2019 Oct;30(10):2129-2139.
90. Díez-Pérez A, González-Macías J, Marín F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, Pegenaute E, Vila J; Ecografía Osea en Atención Primaria study investigators. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int.* 2007 May;18(5):629-39.
91. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone.* 2012 Jan;50(1):373-7.
92. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006 Dec;17(12):1726-33.
93. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pract.* 2016 Sep 2;22(Suppl 4):1-42.
94. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan;31(1):16-35.
95. Wilson DJ. Osteoporosis and sport. *Eur J Radiol.* 2019 Jan;110:169-174.
96. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res.* 1999 Feb;14(2):215-20.
97. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ.* 1997 Oct 4;315(7112):841-6.
98. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):710-20.

99. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Aug 25;370(9588):657-66.
100. González J, Guañabens N, Gómez C, Del Río L, Muñoz M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral. Rev Clin Esp*. 2008;208(Supl 1):1-24).
101. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
102. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, Timmer M, Alexander A, McNamara M, Desai SB, Zhou A, Chen S, Carter J, Tringale C, Valentine D, Johnsen B, Grossman J. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 5;148(3):197-213.
103. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ, Motala A, Shekelle PG. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 18;161(10):711-23.
104. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, Recker RR, Shane E, Shoback D, Potts JT. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2272-82.
105. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38.
106. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85: 4118-24.
107. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Bou-cher M, Shea B, Welch V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23:CD001155.

108. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alah-dab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1623-30.
109. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Kelelr M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 1999;282:1344-52.
110. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-27.
111. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
112. Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, Goka E, Wong R, Campbell F, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone.* 2016; 89:52-8.
113. Zhou J, Ma X, Wang T, Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int.* 2016;27(11):3289-300.
114. Wang G, Sui L, Gai P, Li G, Qi X, Jiang X. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in postmenopausal osteoporosis treatment: Which therapies work best? a network meta-analysis. *Bone Joint Res.* 2017 Jul;6(7):452-463.
115. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756-65.
116. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N, San Martin J, Grauer A, McClung M. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1727-36.
117. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3

randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-23.

118. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JEB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33: 190-8.
119. Tsoardi E, Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 106(1):264-81.
120. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon Calcitonin Use and Associated Cancer Risk. *Ann Pharmacother.* 2013;47(12):1675-84.
121. Xiao X, Xu Y, Wu Q. Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int.* 2018;29(7):1515-24.
122. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jul;142:155-70.
123. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370(5):412-20.
124. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2020;130:115121.
125. Kaveh S, Hosseini-fard H, Ghadimi N, Vojdani-an M, Aryankhesal A. Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(11):3261-76.
126. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10;344(19):1434-41.
127. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316(7):722-33.

128. *Reginster J-Y, Bianic F, Campbell R, Martin M, Williams SA, Fitzpatrick LA. Abaloparatide for risk reduction of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a network meta-analysis. Osteoporos Int. 2019;30(7):1465-73.*
129. *González Macías J et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral. Rev Clin Esp. 2008;208 Supl 1:1-24.*
130. *Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). SEIOMM. Rev Osteoporos Metab Miner. 2022;14(1):13-33.*
131. *Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014 Oct;25(10):2359-81.*
132. *Asociación Americana de Osteoporosis. Guía para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en adultos: 2019 Update. Journal of Bone and Mineral Research. 2019;34(4):709-731.*
133. *Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral fractures in osteoporosis: a new method for clinical assessment. J Clin Densitom. 2000 Fall;3(3):281-90.*
134. *Humbert L, Martelli Y, Fonolla R, Steghofer M, Di Gregorio S, Malouf J, Romera J, Barquero LM. 3D-DXA: Assessing the Femoral Shape, the Trabecular Macrostructure and the Cortex in 3D from DXA images. IEEE Trans Med Imaging. 2017 Jan;36(1):27-39.*
135. *Humbert L, Bagué A, Di Gregorio S, Winzenrieth R, Sevillano X, González Ballester MÁ, Del Rio L. DXA-Based 3D Analysis of the Cortical and Trabecular Bone of Hip Fracture Postmenopausal Women: A Case-Control Study. J Clin Densitom. 2020 Jul-Sep;23(3):403-410.*
136. *Azagra Ledesma R, Prieto-Alhambra D, Encabo Duró G, Casado Burgos E, Aguyé Batista A, Díez-Pérez A; grupo de estudio FRIDEX. Utilidad de la herramienta FRAX en el tratamiento de la osteoporosis en población femenina española [Usefulness of FRAX tool for the management of osteoporosis in the Spanish female population]. Med Clin (Barc). 2011 May 21;136(14):613-9.*
137. *Breiman L, Friedman J, Olshen R, Stone C. Classification and Regression Trees. 1st ed. Wadsworth International Group, Belmont, California; 1984.*
138. *World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Seoul: World Medical Association; 2008.*

139. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Salud de Castilla y León 2017. Disponible en: https://www.ine.es/experimental/encuesta_salud/encuesta_salud_2017.htm
140. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud. España 2017. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018. [acceso el 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
141. Calvo A, Checa MA, Cancel MJ et al. Perimenopausia, MenoGuía AEEM. Aureagràfic SL Barcelona 2012.
142. Cano A, Baró F, Cancelo MJ et al Menoguía Osteoporosis. Aureagràfic SL, Barcelona 2012.
143. Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Estudio epidemiológico de Castilla y León 2016. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/epidemiologia/estudios/2016>
144. Castañeda S, Costa R. Clinical profile of osteoporosis in Spain. *Rev Clin Esp.* 2020 Oct 27:S0014-2565(20)30235-6.
145. Blázquez Cabrera JA, Sosa Henríquez M, Díaz-Curiel M, Sánchez Molini P, Arranz García F, Montoya MJ, Filgueira J, Olmos JM, Coco-Martín MB, Castrillón JLP; en representación del OSTEOMED; Anexo Componentes del grupo OSTEOMED. Profile of patients who visit medical internists for an osteoporosis assessment: The OSTEOMED registry. *Rev Clin Esp.* 2020 Jul 15:S0014-2565(20)30174-0.
146. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. PMID: 21646368.
147. Compston J .Type 2 diabetes mellitus and bone. *J Intern Med* 2018; 283: 140-15.
148. Sanbhogue VV, Finkelstein JS, Bouxsein ML, Yu EW. Association between insulin resistance and bone structure in nondiabetic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3114-3122.
149. Starup-Lind J, Frost M, Vestergaard P, Abrahamsen D. Epidemiology of fractures in diabetes . *Calcif Tissue Int* 2017; 100: 109-121

150. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation.* 2005;112(17):2735-2752.
151. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. *FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-397. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5.
152. Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. *Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporos Int.* 1999;10(4):259-264. doi: 10.1007/s001980050224.
153. Srikanthan P, Crandall CJ, Miller-Martinez D, Seeman TE, Greendale GA, Binkley N, Karlamangla AS. *Insulin resistance and bone strength: findings from the study of midlife in the United States. J Bone Miner Res.* 2014 Apr;29(4):796-803.
154. Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ et al. *Insulin receptor signaling in osteoblasts regulate postnatal bone acquisition and body composition. Cell* 2010; 142: 309-319.
155. Pun KK, Lau P, Ho PW. *The characterization, regulation and function of insulin receptors on osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line. J Bone Miner Res* 1989; 4: 853-862.
156. Yang J, Hong N, Shim JS, Rhee Y, Kim HC. *Association of insulin resistance with lower bone volume and strength index of the proximal femur in nondiabetic postmenopausal women. J Bone Metab* 2018; 25: 123-132.
157. Starup-Lind J, Frost M, Vestergaard P, Abrahamsen D. *Epidemiology of fractures in diabetes . Calcif Tissue Int* 2017; 100: 109-121.
158. Ruiz Wills C, Olivares AL, Tassani S, Ceresa M, Zimmer V, González Ballester MA, Del Río LM, Humbert L, Noailly J. *3D patient-specific finite element models of the proximal femur based on DXA towards the classification of fracture and non-fracture cases. Bone.* 2019 Apr;121:89-99.
159. Shanbhogue VV, Finkelstein JS, Bouxsein ML, Yu EW. *Association Between Insulin Resistance and Bone Structure in Nondiabetic Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug;101(8):3114-22.
160. Haffner SM, Bauer RL. *The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. Metabolism.* 1993 Jun;42(6):735-8.

161. Kalimeri M, Leek F, Wang NX, Koh HR, Roy NC, Cameron-Smith D, et al. Association of Insulin Resistance with Bone Strength and Bone Turnover in Menopausal Chinese-Singaporean Women without Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 30;15(5).
162. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1330-8.
163. Savvidis C, Tournis S, Dede AD. Obesity and bone metabolism. *Hormones (Athens)*. 2018 Jun;17(2):205-217.
164. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, Broom N, Myers DE, Nicholson GC, Reid IR. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol*. 2002 Nov;175(2):405-15.
165. Ootsuka T, Nakanishi A, Tsukamoto I. Increase in osteoclastogenesis in an obese Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat model. *Mol Med Rep*. 2015 Sep;12(3):3874-3880.
166. Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, Noguchi T, Nara Y, Pramusita A, Kinjo R, Ma J, Kanou K, Mizoguchi I. Role of the Interaction of Tumor Necrosis Factor- α and Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 in Bone-Related Cells. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 27;23(3):1481.
167. Sheng MH, Lau KH, Baylink DJ. Role of Osteocyte-derived Insulin-Like Growth Factor I in Developmental Growth, Modeling, Remodeling, and Regeneration of the Bone. *J Bone Metab*. 2014 Feb;21(1):41-54.
168. Wędrychowicz A, Sztefko K, Starzyk JB. Sclerostin and its association with insulin resistance in children and adolescents. *Bone*. 2019 Mar;120:232-238.
169. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, Muñoz-Torres M. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):234-41.
170. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. 2017 Mar;96:29-37.
171. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2008 Aug;29(5):535-59.

172. Cherif R, Mahjoub F, Sahli H, Cheour E, Vico L, Sakly M, Attia N. Positive Association of Obesity and Insulin Resistance With Bone Mineral Density in Tunisian Postmenopausal Women. *J Clin Densitom.* 2018 Apr-Jun;21(2):163-171.
173. Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'Agostin D, Kurahara C, Gao Y, Cao J, Gong J, Asuncion F, Barrero M, Warmington K, Dwyer D, Stolina M, Morony S, Sarosi I, Kostenuik PJ, Lacey DL, Simonet WS, Ke HZ, Paszty C. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res.* 2008 Jun;23(6):860-9.
174. Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 Dec;51(6):1359-64.
175. Shiraki M, Ito H, Fujimaki H, Higuchi T. Relation between body size and bone mineral density with special reference to sex hormones and calcium regulating hormones in elderly females. *Endocrinol Jpn.* 1991 Aug;38(4):343-9.
176. Hou J, He C, He W, Yang M, Luo X, Li C. Obesity and Bone Health: A Complex Link. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Dec 21;8:600181.
177. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D; Manitoba Bone Density Program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):602-9.
178. Goldman AL, Donlon CM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Copeland T, Yu CY, LeBoff MS. Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) bone health ancillary study: clinical factors associated with trabecular bone score in women and men. *Osteoporos Int.* 2018 Nov;29(11):2505-2515.
179. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Dec;14(6):320-326.
180. Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes. *Curr Drug Targets.* 2011 Dec;12(14):2096-102.
181. Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr.* 2017 Oct 19;9:85.
182. Neumann T, Lodes S, Kästner B, Lehmann T, Hans D, Lamy O, Müller UA, Wolf G, Sämann A. Trabecular bone score in type 1 diabetes--a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):127-33.
183. Mandell BF. Clinical manifestations of hyperuricemia and gout. *Cleve Clin J Med.* 2008 Jul;75 Suppl 5:S5-8.

184. Edwards NL. *The role of hyperuricemia in vascular disorders.* *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Mar;21(2):132-7.
185. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. *Uric acid and oxidative stress.* *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4145-51.
186. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, Janu MR, Waite LM, Naganathan V, Handelsman DJ, Le Couteur DG, Cumming RG, Seibel MJ. *Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study.* *J Bone Miner Res.* 2011 May;26(5):955-64.
187. Lane NE, Parimi N, Lui LY, Wise BL, Yao W, Lay YA, Cawthon PM, Orwoll E; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. *Association of serum uric acid and incident nonspine fractures in elderly men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study.* *J Bone Miner Res.* 2014 Jul;29(7):1701-7.
188. Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, Lim KH, Bae SJ, Kim EH, Kim HK, Choe JW, Koh JM, Kim GS. *Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women.* *Osteoporos Int.* 2013 Dec;24(12):2961-70.
189. Han W, Bai X, Wang N, Han L, Sun X, Chen X. *Association between lumbar bone mineral density and serum uric acid in postmenopausal women: a cross-sectional study of healthy Chinese population.* *Arch Osteoporos.* 2017 Dec;12(1):50.
190. Muka T, de Jonge EA, Kieft-de Jong JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, Zillikens MC, Franco OH, Rivadeneira F. *The Influence of Serum Uric Acid on Bone Mineral Density, Hip Geometry, and Fracture Risk: The Rotterdam Study.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar;101(3):1113-22.
191. Lin X, Zhao C, Qin A, Hong D, Liu W, Huang K, Mo J, Yu H, Wu S, Fan S. *Association between serum uric acid and bone health in general population: a large and multicentre study.* *Oncotarget.* 2015 Nov 3;6(34):35395-403.
192. Veronese N, Bolzetta F, De Rui M, Maggi S, Noale M, Zambon S, Corti MC, Toffanello ED, Baggio G, Perissinotto E, Crepaldi G, Manzato E, Sergi G. *Serum uric acid and incident osteoporotic fractures in old people: The PRO.V.A study.* *Bone.* 2015 Oct;79:183-9.
193. Veronese N, Carraro S, Bano G, Trevisan C, Solmi M, Luchini C, Manzato E, Caccialanza R, Sergi G, Nicetto D, Cereda E. *Hyperuricemia protects against low bone mineral density, osteoporosis and fractures: a systematic review and meta-analysis.* *Eur J Clin Invest.* 2016 Nov;46(11):920-930.
194. Yin P, Lv H, Li Y, Meng Y, Zhang L, Tang P. *The association between serum uric acid level and the risk of fractures: a systematic review and meta-analysis.* *Osteoporos Int.* 2017 Aug;28(8):2299-2307.

195. Parfitt AM. *Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous than in cortical bone.* *Bone.* 2002 Jun;30(6):807-9.
196. Lin KM, Lu CL, Hung KC, Wu PC, Pan CF, Wu CJ, Syu RS, Chen JS, Hsiao PJ, Lu KC. *The Paradoxical Role of Uric Acid in Osteoporosis.* *Nutrients.* 2019 Sep 5;11(9):2111.
197. Wauquier F, Leotoing L, Coxam V, Guicheux J, Wittrant Y. *Oxidative stress in bone remodelling and disease.* *Trends Mol Med.* 2009 Oct;15(10):468-77.
198. Sheweita SA, Khoshhal KI. *Calcium metabolism and oxidative stress in bone fractures: role of antioxidants.* *Curr Drug Metab.* 2007 Jun;8(5):519-25.
199. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Díez-Perez A, Greenspan SL, LaCroix AZ, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Lindsay R. *Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women.* *J Bone Miner Res.* 2012 Mar;27(3):645-53.199.
200. McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E, Hadji P, Payer J, Palmer K, Stad R, O'Kelly J, Papapoulos S. *Prevalence of FRAX risk factors and the osteoporosis treatment gap among women \geq 70 years of age in routine primary care across 8 countries in Europe.* *Arch Osteoporos.* 2022 Jan 22;17(1):20
201. Chalhoub D, Orwoll ES, Cawthon PM, Ensrud KE, Boudreau R, Greenspan S, Newman AB, Zmuda J, Bauer D, Cummings S, Cauley JA; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. *Areal and volumetric bone mineral density and risk of multiple types of fracture in older men.* *Bone.* 2016 Nov;92:100-106.
202. Liu Y, Yu A, Li K, Wang L, Huang P, Geng J, Zhang Y, Duanmu YY, Blake GM, Cheng X. *Differences in spine volumetric bone mineral density between grade 1 vertebral fracture and non-fractured participants in the China action on spine and hip status study.* *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 27;13:1013597.
203. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. *FRAX and its applications to clinical practice.* *Bone.* 2009 May;44(5):734-43.
204. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. *Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis.* *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):721-39.

205. Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, Donnelly K, Cooper C, Prieto-Alhambra D, Libanati C, Javaid MK. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos*. 2019 Feb 2;14(1):12.
206. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int*. 2005 Feb;16(2):134-41.
207. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jönsson B. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2004 Mar;15(3):175-9.
208. Abrahamsen B, Ernst MT, Smith CD, Nybo M, Rubin KH, Prieto-Alhambra D, Hermann AP. The association between renal function and BMD response to bisphosphonate treatment: Real-world cohort study using linked national registers. *Bone*. 2020 Aug;137:115371.
209. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017 Mar;28(3):775-780.
210. Schnell AD, Curtis JR, Saag KG. Importance of Recent Fracture as Predictor of Imminent Fracture Risk. *Curr Osteoporos Rep*. 2018 Dec;16(6):738-745.
211. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017 Jun;28(6):1765-1769
212. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001 Jan 17;285(3):320-3.
213. Curtis EM, Reginster JY, Al-Daghri N, Biver E, Brandi ML, Cavalier E, Hadji P, Halbout P, Harvey NC, Hiligsmann M, Javaid MK, Kanis JA, Kaufman JM, Lamy O, Matijevic R, Perez AD, Radermecker RP, Rosa MM, Thomas T, Thomasius F, Vlaskovska M, Rizzoli R, Cooper C. Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Apr;34(4):695-714.
214. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, Curtis JR. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):79-92.
215. Sosa Henriquez M. La fractura osteoporótica de cadera en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1993; 2: 189-192.
216. Pilar Sáez-López et. al. Registro nacional de fracturas de cadera (rnfc): resultados del primer año y comparación con otros registros y estudios multicéntricos españoles. *Rev Esp Salud Pública*. 2019; Vol. 93.

217. M. Sosa, A. Arbelo, M.P. Laínez, M.C. Navarro. Datos actualizados sobre la fractura osteoporótica en España. *Rev Esp Enf Metab Óseas*, 7 (1998), pp. 174-179
218. Librero J, Peiró S, Leutscher E, Merlo J, Bernal-Delgado E, Ridao M, Martínez-Lizaga N, Sanfélix-Gimeno G. Timing of surgery for hip fracture and in-hospital mortality: a retrospective population-based cohort study in the Spanish National Health System. *BMC Health Serv Res*. 2012 Jan 18;12:15.
219. Cornish J, Collon KE, Reid IR. Insulin increases histomorphometric indices of bone formation in vivo. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 492-495.
220. Makovey J, Macara M, Chen JS, Hayward CS, March L, Seibel MJ, Sambrook PN. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study. *Bone*. 2013 Jan;52(1):400-6.
221. Reid IR, Evans MC, Cooper GJ, Ames RW. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women. *American Journal of Physiology (endocrinology and metabolism)* 1993: 265; E655-E659.
222. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008 Jun;27(6):608–19.
223. Chen W, Roncal-Jimenez C, Lanaspá M, Gerard S, Chonchol M, Johnson RJ, et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo. *Metab Clin Exp*. 2014 Jan;63(1):150–60.
224. Hui JY, Choi JWJ, Mount DB, Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia: a national population study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Mar 10;14(2):R56.
225. Zong Q, Hu Y, Zhang Q, Zhang X, Huang J, Wang T. Associations of hyperuricemia, gout, and UA-lowering therapy with the risk of fractures: A meta-analysis of observational studies. *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):419–27.
226. Väänänen SP, Grassi L, Flivik G, Jurvelin JS, Isaksson H. Generation of 3D shape, density, cortical thickness and finite element mesh of proximal femur from a DXA image. *Med Image Anal*. 2015 Aug;24(1):125–34.
227. Humbert L, Winzenrieth R, Di Gregorio S, Thomas T, Vico L, Malouf J, et al. 3D Analysis of Cortical and Trabecular Bone From Hip DXA: Precision and Trend Assessment Interval in Postmenopausal Women. *J Clin Densitom*. 2019 Jun;22(2):214–8.
228. Paik JM, Kim SC, Feskanich D, Choi HK, Solomon DH, Curhan GC. Gout and Risk of Fracture in Women: A Prospective Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(2):422–8.
229. Ishikawa K, Fukui T, Nagai T, Kuroda T, Hara N, Yamamoto T, Inagaki K, Hirano T. Type 1 diabetes patients have lower strength in femoral bone determined by quantitative computed tomography: a cross-sectional study. *J. Diabetes Invest*. 2015;6(6):726–733.
230. Leyton Pavez CE, Devetak Álvarez AR, Paul Espinoza IR. Riesgo de fractura osteoporótica y factores de riesgo asociados en mujeres postmenopáusicas en atención primaria de salud. *Rev. costarric. salud pública*. 2018 June; 27(1): 3-15.

231. Villarín Castro A, Hernández Sanz A. Valoración del riesgo de fractura osteoporótica. *Rev Clin Med Fam.* 2015 Feb ; 8(1): 48-58.
232. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Arm- brecht G, Ismail AA, Fin HD, et al. Inci- dence of vertebral fracture in Europe: results from European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17:716-24.
233. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(Suppl):S3-7.
234. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiologic review. *Osteoporos Int.* 2009;20:1633-50.
235. Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magazi- ner J, Beaupre LA, Cameron ID, et al. A critical review of the long-term disa- bility outcomes following hip fracture. *BMC Geriatrics.* 2016;11:158.
236. Center JR, Nguyen TV, Schneider N, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality alter all major types of osteoporosis fracture in men and women: an obser- vational study. *Lancet.* 1999;353:878- 82.
237. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality fo- llowing clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11:556-61.
238. Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yos- hida K, Zhao S, Nigwekar SU, et al. Comparison of denosumab and bis- phosphonates in patients with osteo- porosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1753-65.
239. Siris ES, Brenneman SK, Barret-Con- nor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age and bone mine ral density on the absolute, excess and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA).*Osteoporos Int.* 2006;17:565-74.
240. Perez-Castrillón JL, Sagredo MG, Conde R, Del Pino-Montes J, De Luis D. OST risk index and calcaneus bone densitometry in osteoporosis diagno- sis. *J Clin Densitom.* 2007;10:404-7.
241. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos.* 2018;13:118.
242. Black DM, Cauley JA, Wagman R, Ens- rud K, Fink HA, Hillier TA. The ability of a single BMD and fracture history assessment to predict fracture over 25 years in postmenopausal women: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2018;33:389-95.
243. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: Assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
244. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of osteoporosis. A national clinical guideline [monografía en Internet]. Edinburgh (United Kingdom): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2003 [citado Septiembre 2022])
245. González J, Guañabens N, Gómez C, Del Río L, Muñoz M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral. *Rev Clin Esp.* 2008;208(Supl 1):1-24.

246. *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International, 24(1), 23-57.*
247. *Eastell, R., Rosen, C. J., Black, D. M., Cheung, A. M., Murad, M. H., Shoback, D., & Bauer, D. C. (2019). Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society* clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 104(5), 1595-1622.*

ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recogida de datos

PRIMERA VISITA

GRUPO DE ESTUDIO: A " B " C "

Código Interno: ___/_____



DATOS DE FILIACION

Iniciales _____ Edad: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/_____ Fecha protocolo: ___/___/_____ Número de
HC: _____

Estado civil*: 1S 2C 3D 4V 5R Teléfonos: _____

Dirección: _____ Ciudad: _____ CP: _____

Área: 1: Rural < 10000 hab 2: Semiurbana 10000-25000 hab 3: Urbana > 25000 hab



Edad Menarquia: _____ años. Edad menopausia: _____ años.

Causa de la menopausia: 1. Natural 2. Quirúrgica

Amenorreas secundarias: 1 si 2 no

Paridad: (nº nacidos vivos) _____ Lactó: 1 si 2 no Meses lactancia acumulados: _____

Lateralidad: 1 Diestra 2 Zurda 3 Ambidiestra

Tabaco: 1 si 2 no 3 exfumador Cantidad cigarrillos/ día _____

Alcohol: 1 si 2 no 3 exbebedor Cantidad gr/día _____

Café: 1 si 2 no Cantidad tazas/día _____

Actividad física habitual: 1 sedentaria 2 activo relat. o moderado 3 activo intenso
(>3h/semana)

Ingesta habitual de Calcio: <250 mg/día (una ración de lácteos)

Antecedentes de fracturas por fragilidad en familiares de primer grado: 1 si 2 no

Madre fractura de cadera: 1 si 2 no

FÁRMACOS:

Tiazidas: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Estatinas: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Beta bloqueantes: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez (>6 meses) 3 Nunca

Esteroides inhalados: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Tratamiento hormonal sustitutivo: 1 Lo tomó alguna vez 2 Nunca

Tomó anticonceptivos: 1 si 2 no Si tomó: meses acumulados _____



CLÍNICA: (en la primera visita)

Dolor: 1 si 2 asintomática // **Si dolor:** 1 difuso 2 toda la columna 3 C. dorsal 4 C. lumbar

Se ha caído en el último año:. 1 si 2 no

¿Puede levantarse sola sin ayuda desde una silla? 1 si 2 no

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Talla: _____ (cm) **Peso:** _____ (Kg)



Marcadores remodelado óseo:

CTX:

PINP:

25-Vitamina D:

PTHi:

Fosfatasa Alcalina:

Colesterol

Triglicéridos

Col-LDL

Col-HDL



Comentarios:

