

# **Aportación del Trabecular Bone Score en el estudio de Factores de Riesgo de Fractura Osteoporótica en una cohorte de mujeres postmenopáusicas de la comarca de Osona**

Tesis Doctoral Presentada por

**Laura Redondo Parejo**

Bajo la dirección del

**Doctor Eduard Kanterewicz**

**UNIVERSITAT DE VIC-UNIVERSITAT CENTRAL DE CATALUNYA**

Programa de doctorado: Cures Integrals i Serveis de Salut

**Vic, Junio de 2022**





***“A mis padres, hermana y sobrinos por su apoyo y amor incondicional.***

***A Marc y Jan los pilares de mi vida. Y a ti, que estás por llegar y  
completarás nuestra pequeña familia”***



## AGRADECIMIENTOS

*La realización de esta Tesis ha sido posible gracias al trabajo y esfuerzo de muchas personas que indirecta o directamente han colaborado. A todas ellas les quiero dar mi mas sentido agradecimiento.*

*Agradecer de todo corazón:*

*Al Dr Eduard Kanterewicz por confiar en mi y darme todo su apoyo durante estos años de trabajo constante, ha sido un placer trabajar contigo.*

*A Emma Puigoriol por su apoyo estadístico y por hacerme más comprensible ese sin fin de números y tablas imposibles.*

*A mis padres, Nino y Carmen, por su apoyo y amor incondicional, a mi hermana Noelia y mis sobrinos Joel y Paola por su paciencia y cuidar de Jan para que yo pudiera sacar tiempo para escribir.*

*A Marc, mi compañero de vida, gracias por estar a mi lado y ayudarme en las rutinas del día a día para poder acabar este proyecto. A en Jan el motor de mi vida, que todo y que me ha puesto difícil poder acabar esta aventura lo he hecho por él y su futuro. Y a ti, la que completará nuestra familia, te estamos esperando con los brazos abiertos.*

*Un agradecimiento especial al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Vic del que estoy orgullosa de formar parte, gracias por haberme formado en mi etapa de residente y haberme convertido en la médico y persona que soy hoy. Gracias a todos los residentes con los que coincidí en mi etapa de formación, que hicieron que los inicios fueran más fáciles. Mil gracias a todos los adjuntos que formaban parte del servicio de MI durante mi residencia: Dr Pla, Dr Reynaga, Dr Gimeno, Dra Parcet, Dra Barcons, Dr Alonso gracias por vuestra paciencia y vuestras enseñanzas.*

*Gracias a todo el equipo actual del Servicio de MI del HUV adjuntos y residentes por hacerme el día a día más fácil y hacer que el venir a trabajar valga la pena, en especial al Dr Díez, Dr Mascaró, Dra Vilaró, Dra Blanco, Dr Gimeno, Dr Celedón gracias por los momentos de ciencia pero también por los momentos de risas.*

*Gracias al Dr Luchetti, jefe del servicio de Medicina interna del HUV cuando empecé este camino y que me animó a iniciar este proyecto, y gracias por apostar por mi.*

*Y por último, agradecer a las pacientes que han querido participar en este estudio, sin ellas esto no hubiera sido posible.*

## MOTIVACIÓN/JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La realización de la Tesis Doctoral es para mí un reto personal y profesional ya que quiero complementar mi actividad profesional con la búsqueda y la investigación de patologías prevalentes en mi campo pudiendo así estar actualizada en la evidencia científica.

Por otro lado, el asumir un reto intelectual de estas dimensiones pudiendo extraer mis propias conclusiones aportando algo al mundo científico me parece muy estimulante.

En la actualidad se está haciendo mucha investigación a nivel global y esto te abre muchas puertas a adquirir conocimientos de expertos de todo el mundo permitiendo llevar a cabo una mejor actividad profesional.

El hecho que un Hospital Comarcal como el nuestro sea un Hospital Universitario nos abre las puertas a los profesionales que trabajamos día a día en buscar, aprender, y transmitir nuevos conocimientos al resto de profesionales.

Otro punto importante es la posibilidad que se me ha dado de poder realizar este trabajo vinculado con la Universidad de Vic.

## RESUMEN

En el año 2001 la definición de Osteoporosis fue actualizada como una combinación de disminución de la masa ósea y también de su calidad la cual cosa comporta una menor resistencia ósea y un aumento del riesgo de fracturas.

Actualmente el diagnóstico de Osteoporosis se basa en la medición de la Densidad mineral ósea (DMO) utilizando la técnica de energía dual de rayos X. La DMO medida por Densitometría ósea (DXA) ha sido aceptada como el Gold Standard para el diagnóstico de Osteoporosis y para la evaluación del riesgo de fracturas. Los resultados se informan como las diferencias de la desviación estándar (DE) comparadas con el valor normal o pico de masa ósea en mujeres de 35 años (T-Score)

En la práctica clínica el médico puede evaluar el riesgo de fracturas de cada paciente de manera individual basándonos no sólo en la DMO si no también en diferentes factores de riesgo como: edad, peso, historia de fracturas después de los 50 años, fracturas de los padres, consumo de tabaco, consumo de alcohol, tratamiento con glucocorticoides y causas secundarias de Osteoporosis. Estas variables también pueden ser incorporadas en diferentes escalas como el FRAX o algoritmos similares para calcular el riesgo de fracturas y así poder optimizar las decisiones del tratamiento.

A pesar de que la DMO por DXA da una información globalmente adecuada al riesgo de fractura que es mejorada con los factores de riesgo, la mitad de las fracturas tienen lugar en personas con una DMO no patológica. Es por esto que se ha de tratar de identificar otros elementos que mejoren la información que proporciona la DMO.

En este sentido la microarquitectura del hueso esponjoso o trabecular es una determinante clave de la resistencia ósea, pero su medida utilizando la DXA es muy indirecta. La microarquitectura ósea define la disposición ósea que constituye fundamentalmente el hueso trabecular. Con el desarrollo de la enfermedad, esta trama se deteriora de forma progresiva. Las estructuras trabeculares horizontales se perforan y se convierten en trabéculas lineales y

acaban desapareciendo. Las trabéculas verticales pierden sus conexiones transversales horizontales, y, desde un punto de vista estructural, se alargan, adelgazan y a la vez se desconectan, con el resultado final de un hueso trabecular que pierde la resistencia. Se utilizan varios parámetros estructurales para representar la arquitectura del hueso trabecular como pueden ser la fracción de volumen ósea, el número trabecular, densidad de conectividad, el grosor trabecular y la separación trabecular.

El Trabecular Bone Score (TBS) fue desarrollado para satisfacer la necesidad clínica intentando complementar los datos de la DMO obtenida por DXA. Se trata de un nuevo sistema de medida de escala de grises (software específico) que puede ser aplicado a las imágenes previas de DXA de columna lumbar y que se correlaciona con diversos parámetros de la microarquitectura ósea. Los valores de TBS son arbitrarios (Unidades "TBS"), es decir están definidos por consenso de los principales autores que han trabajado en el tema pero se acuerda que un valor elevado de TBS se correlaciona con una mejor microarquitectura esquelética; en cambio un valor bajo se correlaciona con una micorarquitectura esquelética más débil.

Resultados preliminares, algunos en el ámbito español y de limitado tamaño muestral informan que el TBS proporciona una buena discriminación del riesgo de fractura en población con osteoporosis y osteopenia postmenopausica con una moderada correlación con la DMO-DXA y otros factores de riesgo de osteoporosis. Estos son los motivos que me han llevado a desarrollar este trabajo bajo la dirección del Dr Kanterewicz.

Así mismo en patologías que alteran poco la densidad mineral ósea pero que se asocian a un mayor riesgo de fractura (diabetes mellitus, tratamiento con glucocorticoides) el TBS podría dar información importante no valorada por la DMO.

Finalmente, en plano longitudinal existe poca información sobre los cambios evolutivos del TBS, ya sea en mujeres tratadas como no tratadas y tampoco sobre su relación con el riesgo de fractura, comparándolos con la evolución de la DMO.



## HIPÓTESIS

**El TBS (Trabecular Bone Score) aporta un valor añadido a la DMO (densidad mineral ósea) en el estudio de los factores de riesgo de osteoporosis postmenopáusica, en su seguimiento longitudinal y específicamente en mujeres con diabetes tipo 2.**

## OBJETIVOS

1. Analizar los valores de TBS en una cohorte poblacional de mujeres posmenopáusicas (Cohorte Fracturas Osteoporóticas de OSona [FRODOS]), creada para el estudio de riesgo de fractura osteoporótica, y relacionarlos con las características clínicas, valores de DMO y antecedentes de fracturas en este grupo de población.
2. Describir el comportamiento del TBS en el subgrupo de mujeres de la cohorte con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y analizar su relación con el control metabólico
3. Describir y comparar la evolución del TBS y la DMO en la cohorte FRODOS de 2500 mujeres post menopáusicas después de 3,5 años de seguimiento y estudiar su asociación con la incidencia de fracturas.



# **INDICE**

ABREVIATURAS.....	16
ÍNDICE DE TABLAS .....	18
ÍNDICE DE FIGURAS .....	20
1. OSTEOPOROSIS	
1.1 Concepto actual de Osteoporosis.....	23
1.2 Epidemiología de la Osteoporosis.....	26
1.3 Fisiopatología de la Osteoporosis.....	28
1.4 Diagnóstico de Osteoporosis .....	39
1.5 Etiopatogenia de la Osteoporosis .....	44
1.6 Clínica Osteoporosis.....	45
1.7 Clasificación clínica de Osteoporosis .....	48
2. TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE MASA ÓSEA .....	51
2.1. Indicaciones de la Densitometría .....	59
3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA .....	63
3.1 Escalas de Riesgo de baja masa ósea .....	67
3.2 Escalas de Riesgo de Fractura osteoporótica .....	68
3.3 Cálculo del Riesgo Absoluto de Fractura. El Índice FRAX .....	69
4. COHORTE FRODOS (Cohorte Fracturas Osteoporóticas de OSona)	
.....	74
5. TRABECULAR BONE SCORE (TBS).....	78

## PRIMER TRABAJO VINCULADO A LA TESIS

### 6. UTILIDAD DEL TBS EN LA VALORACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA

6.1. Introducción .....	85
6.2. Material y métodos .....	85
6.3. Resultados .....	90
6.4. Conclusiones .....	93

## SEGUNDO TRABAJO VINCULADO A LA TESIS

### 7. TBS EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN LA COHORTE FRODOS

7.1. Introducción.....	95
7.2. Objetivos .....	101
7.3. Material y métodos .....	102
7.4. Resultados .....	104
7.5. Conclusiones .....	111

## TERCER TRABAJO VINCULADO A LA TESIS

8. EVOLUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EL TBS EN EL SEGUIMIENTO DE LA COHORTE FRODOS. ANÁLISIS COMPARATIVO	
8.1. Introducción.....	114
8.2. Objetivo .....	119
8.3. Material y Métodos .....	119
8.4. Resultados .....	121
8.5. Conclusiones .....	129
9. DISCUSIÓN.....	131
10. CONCLUSIONES FINALES .....	144
11. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO .....	147
12. ARTÍCULO Y COMUNICACIONES .....	149
13. ANEXOS .....	160
14. BIBLIOGRAFIA .....	162

## **ABREVIATURAS**

**ACO:** Antidiabéticos orales

**DEXA:** Dual-energy X-ray absorptiometry

**DE:** Desviación estándar

**DM:** Diabetes Mellitus

**DM1:** Diabetes Mellitus tipo 1

**DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2

**DPA:** Absorciometría fotónica dual

**DXA:** Densitometría ósea

**DMO:** Densidad Mineral ósea

**DVL:** Deformidades vertebrales leves

**FO:** Fractura osteoporótica

**FR:** Factores de riesgo

**FRODOS:** Fracturas Osteoporóticas de OSona

**FV:** Fractura Vertebral

**HbAc1:** Hemoglobina glucosilada

**ISCD:** Sociedad Internacional sobre Densitometría clínica

**IMC:** Índice de masa corporal

**LSC:** Cambio mínimo significativo

**MXA:** Morfometría vertebral

**NIH:** National Institute of Health

**NOF:** National osteoporosis Foundation

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OP:** Osteoporosis

**QTC:** Tomografía cuantitativa computarizada

**SER:** Sociedad Española de Reumatología

**SPA:** Absorciometría fotónica simple

**TBS:** Trabecular Bone Score

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Datos numéricos de la Unidad de Remodelación ósea .....	29
<b>Tabla 2:</b> Mecanismos de regulación de la remodelación .....	32
<b>Tabla 3:</b> Componentes de la calidad ósea .....	35
<b>Tabla 4:</b> Criterios para la definición de Osteoporosis mediante DXA .....	39
<b>Tabla 5:</b> Características principales Osteoporosis Tipo I y Tipo II .....	49
<b>Tabla 6:</b> Causas de Osteoporosis secundaria .....	50
<b>Tabla 7:</b> Diagnóstico diferencial de otras osteopatías.....	51
<b>Tabla 8:</b> Métodos de evaluación de la masa ósea .....	54
<b>Tabla 9:</b> Indicaciones de la Densitometría .....	61
<b>Tabla 10:</b> Factores de Riesgo Clínicos de Fractura .....	63
<b>Tabla 11:</b> Algunos Factores de riesgo para mas ósea baja .....	64
<b>Tabla 12:</b> Escalas para la detección de pacientes con alto riesgo de osteoporosis .....	68
<b>Tabla 13:</b> Factores de Riesgo incluidos en la herramienta FRAX .....	71
<b>Tabla 14:</b> Características basales de la Cohorte FRODOS.....	76
<b>Tabla 15:</b> Valores TBS .....	81
<b>Tabla 16:</b> Características basales de la población estudiada .....	87
<b>Tabla 17:</b> Factores de riesgo de Fractura en la Diabetes .....	97

<b>Tabla 18:</b> Comparativa de las variables clínicas y densitométricas de las mujeres con y sin DM de la Cohorte FRODOS .....	106
<b>Tabla 19:</b> Comparativa entre las participante con DM2 con y sin Fractura incidente de la Cohorte FRODOS .....	107
<b>Tabla 20:</b> Análisis Univariante y multivariante. Factores asociados a la incidencia de FO.....	108
<b>Tabla 21:</b> Comparativa entre las participantes con DM2 fracturadas con las participantes sin DM2 fracturadas .....	109
<b>Tabla 22:</b> Factores clínicos y su asociación con el TBS .....	110
<b>Tabla 23:</b> Modelo de Regresión lineal múltiple .....	111
<b>Tabla 24:</b> Comparativa de las variables clínicas y densitométricas de las mujeres de la Cohorte FRODOS que realizaban tratamiento basal con bifosfonatos respecto a las que no realizaban .....	122
<b>Tabala 25:</b> Evolución cambio mínimo significativo DMO y TBS e incidencia de fracturas y DVL en mujeres expuestas y no expuestas.....	128

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Imagen matriz ósea normal, matriz con osteoporosis .....	24
<b>Figura 2:</b> Representación gráfica y cálculos de las puntuaciones T y Z .....	40
<b>Figura 3:</b> Densitometría fémur .....	41
<b>Figura 4:</b> Densitometría de Columna .....	41
<b>Figura 5:</b> A) Fractura recurrente de antebrazo B) Fractura vertebral C y D) Muestras de Biopsia ósea .....	45
<b>Figura 6:</b> Paciente afecta de osteoporosis y Fracturas vertebrales .....	46
<b>Figura 7:</b> FRAX ajustado por TBS .....	72
<b>Figura 8:</b> Esquema de la Cohorte FRODOS .....	75
<b>Figura 9:</b> Correlación del TBS con parámetros de la microarquitectura ósea.....	80
<b>Figura 10:</b> Esquema de la Cohorte FRODOS 2 .....	86
<b>Figura 11:</b> Ejemplo informe TBS .....	88
<b>Figura 12:</b> Distribución valores TBS .....	91
<b>Figura 13:</b> TBS y DMO a) TBS según categorías densitométricas b) Correlación entre TBS y Escala T lumbar en mujeres con fractura por fragilidad.....	92
<b>Figura 14:</b> Esquema pacientes DM2 Cohorte FRODOS 3 .....	103

<b>Figura 15:</b> Tratamiento de las mujeres con DM2 .....	104
<b>Figura 16:</b> Esquema FRODOS en relación al tratamiento con Bifosfonatos.....	120
<b>Figura 17:</b> Evolución DMO L1-L4 entre mujeres expuestas y no expuestas.....	123
<b>Figura 18:</b> Evolución cambio mínimo significativo DMO L1-L4 entre mujeres expuestas y no expuestas .....	124
<b>Figura 19:</b> Evolución TBS entre mujeres expuestas y no expuestas .....	125
<b>Figura 20:</b> Evolución cambio mínimo significativo TBS entre mujeres expuestas y no expuestas .....	125
<b>Figura 21:</b> Evolución DMO femoral entre mujeres expuestas y no expuestas.....	126
<b>Figura 22:</b> Evolución cambio mínimo significativo DMO femoral entre mujeres expuestas y no expuestas .....	127

## ***1.OSTEOPOROSIS***

# 1. OSTEOPOROSIS

## 1.1. CONCEPTO ACTUAL DE OSTEOPOROSIS

En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la Osteoporosis como “una enfermedad sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementa la fragilidad del mismo, con el consecuente aumento del riesgo de fractura”<sup>1</sup>.

Posteriormente en el año 2001, el Panel de Consenso NIH (National Institute Of Health) definió la osteoporosis como “una enfermedad generalizada del sistema esquelético caracterizada por la pérdida de masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que compromete la resistencia ósea y que condiciona como consecuencia una mayor fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas”<sup>2</sup>

Esta definición actualizada del NIH integra dos características: cantidad de masa ósea (componente cuantitativo) y el concepto resistencia-fragilidad ósea (componente cualitativo).



Figura 1. Imagen matriz ósea normal, matriz con osteoporosis

La alteración de la microarquitectura viene determinada por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre trabéculas óseas junto con otros factores como alteraciones en el remodelado óseo o la propia geometría del hueso entre otros y que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea<sup>3</sup>. Consecuentemente se produce un deterioro de la integridad estructural del hueso favoreciendo la fragilidad esquelética, lo que conlleva un incremento del riesgo de fracturas. Concretamente las fracturas y sus complicaciones son las manifestaciones clínicas de la osteoporosis<sup>4</sup>. Se consideran fracturas osteoporóticas las de la extremidad proximal del fémur, vértebra y muñeca<sup>5</sup>.

Aproximadamente a los 35 años la masa ósea del adulto alcanza su “pico máximo” de densidad mineral ósea, siendo la tasa de síntesis y de reabsorción ósea equivalente. Este pico máximo va a ser un factor determinante de la cantidad de masa ósea en etapas posteriores de la vida. En general, las mujeres alcanzan un pico de masa ósea menor que los hombres. Este pico

máximo va a estar influido por factores genéticos y ambientales (como nutrición, ejercicio físico y estilo de vida saludable sobre todo respecto al consumo de tóxicos). A partir de los 40 años se observa una lenta reducción de densidad de masa ósea en ambos sexos.

La densidad de masa ósea se puede valorar por varias técnicas<sup>6,7</sup> considerándose la DEXA como patrón de oro<sup>8</sup>

## 1.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS Y DE LAS FRACTURAS

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, sin embargo, su prevalencia real es difícil de establecer. Cuando queremos establecer la prevalencia de esta enfermedad podemos abordarlo como prevalencia de osteoporosis con criterios densitométricos o prevalencia de fracturas.

Según datos de la OMS la prevalencia se estima en un 30% de las mujeres caucásicas y en un 8% de los varones caucásicos mayores de 50 años<sup>19</sup>. La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años hasta una prevalencia mayor al 80% para las mujeres con una edad superior a 80 años<sup>20</sup>.

En España y en otros países la incidencia de fractura por fragilidad está aumentando debido al aumento de la esperanza de vida<sup>21</sup>. Un estudio determinó que 2,4 millones de Españoles (1,9 millones de mujeres y 0,5 de varones) mayores de 50 años padecían osteoporosis en el año 2010<sup>22</sup>, y como consecuencia se produjeron 204.000 nuevas fracturas y el consiguiente gasto sanitario. En un estudio de Díaz Curiel y cols., en el que se realizó DXA a 1.305 mujeres españolas entre 20 y 80 años, se encontró una prevalencia de osteoporosis en mujeres > 50 años del 26,07%<sup>23</sup>. Los estudios en varones indican que la prevalencia es del 8,1% en mayores de 50 años<sup>24</sup> y asciende con la edad hasta el 11,3% en mayores de 70 años<sup>25</sup>. Para el año 2025 se estima un aumento de la incidencia de fracturas del 40% y un aumento de los costes del 30%<sup>26</sup>.

Como reflejan los datos que estamos aportando la Osteoporosis es mucho más frecuente en mujeres, ocurre más tempranamente y experimenta una aceleración al cesar la producción estrogénica.

### 1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

El hueso es un tejido que está en constante formación y destrucción a lo largo de toda la vida. Este fenómeno se conoce como el remodelado óseo y se lleva a cabo por medio de la unidad de remodelación ósea que consiste en un conjunto de células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso, que son posteriormente sustituidas por hueso nuevo. El remodelado óseo tiene diferentes funciones: en primer lugar, el sustituir el tejido óseo envejecido o lesionado por tejido nuevo, adaptarlo a las necesidades mecánicas de cada momento y contribuir a las necesidades de la homeostasis mineral asegurando la disponibilidad de minerales como el calcio, el fósforo o el magnesio, para ser transportado del hueso al líquido extracelular y viceversa, de acuerdo con las necesidades del organismo.

Las células que participan en el remodelado óseo son de diversos tipos, hay dos de ellas que son las principales protagonistas del proceso: los osteoclastos, macrófagos especializados en destruir hueso, fenómeno conocido como “resorción ósea” y los Osteoblastos, células derivadas del tejido conectivo que se encargan de formar el hueso.

La actuación de las unidades de remodelación se inicia con la activación de un grupo de osteoclastos en un lugar determinado del esqueleto, que da paso a la resorción ósea. Seguidamente se activan los osteoblastos, reponiendo el hueso destruido por los osteoclastos. La resorción se desarrolla durante unas tres semanas, y la formación durante tres o cuatro meses.

Las unidades de remodelación renuevan al cabo del año un 3-4% del hueso cortical y un 30% del trabecular.

Datos numéricos de la unidad de Remodelación ósea
Vida de una unidad de remodelación: 6-9 meses
Velocidad de desplazamiento: 25 $\mu\text{m}/\text{día}$
Volumen destruido por cada unidad: 0,025 $\text{mm}^3$
Promedio de vida de los osteoclastos: 2 semanas
Promedio de vida de los osteoblastos formadores de hueso: 3 meses
Intervalo entre la actuación de dos unidades de remodelación en un mismo lugar: 2-5 años
Tasa de recambio del hueso trabecular: 25-28% anual
Tasa de recambio del hueso cortical: 3-4% anual
Tasa de recambio del esqueleto en su conjunto: 10% anual

Tabla 1. Datos numéricos de la Unidad de Remodelación ósea

La actuación de las unidades de remodelación comienza con el reclutamiento de los precursores de los osteoclastos, que proliferan, se diferencian y se fusionan, para formar las grandes células multinucleadas que constituyen los osteoclastos maduros. A continuación las células que recubren el hueso (conocidas como “osteoblastos de revestimiento”) deben retraerse y dejar hueco entre ellas para que los osteoclastos desarrollen su efecto. El osteoclasto entra en contacto con la matriz ósea experimentando un proceso

de “polarización” a través del cual la zona de su membrana por la que se realiza dicho contacto adopta una conformación “rugosa”. Rodeando esta zona rugosa se desarrolla un anillo que sella el espacio que queda entre la zona rugosa y la matriz ósea, asilándolo del microambiente óseo. Los osteoclastos liberan al espacio sellado protones y enzimas proteolíticas (fundamentalmente

catepsinas). La acidificación desmineraliza la matriz que es degradada por las enzimas proteolíticas.

Finalizado el fenómeno de resorción, la superficie ósea queda libre de células, exceptuando la presencia de algunos fagocitos mononucleares que formaran la línea de cementación sobre la que se depositará el hueso nuevo es lo que conocemos como fase de inversión a la que sigue la actuación de los osteoblastos produciéndose un “acoplamiento” entre la acción de los osteoclastos y los osteoblastos.

Los osteoblastos formadores de hueso proliferan, se diferencian, y finalmente depositan hueso nuevo, que se organiza en forma de láminas. Este hueso recién depositado no está mineralizado, no es hasta una semana después de formada la matriz ósea que se produce la precipitación en ella de hidroxapatita que da lugar al proceso de mineralización.

Se considera que aproximadamente la mitad de los osteoblastos formadores de hueso mueren por apoptosis. La otra mitad se pueden transformar en osteoblastos de superficie o bien a medida que van formando hueso quedan enterrado en él transformándose en osteocitos.

Tanto los osteoclastos como lo osteoblastos se originan en la médula ósea. Los precursores de los osteoclastos son de estirpe hematopoyética, mientras que los de los osteoblastos pertenecen al mesénquima de la médula.

### Regulación de la remodelación ósea

La remodelación ósea tiene unos objetivos locales (renovación del hueso deteriorado, adaptación a las necesidades mecánicas) y otros generales (metabólicos). Por lo que en su regulación intervienen mecanismos locales y generales. Los locales son de dos tipos: mecánico y humorales (citocinas y factores de crecimiento). Los generales también son de dos tipos: humorales (hormonas) y neurológicos. Estos cuatro factores actúan conectados entre sí y el efecto de todos ellos confluye actuando sobre las células efectoras (osteoclastos y osteoblastos) activando mecanismos de señalización intracelular.

### **Factores locales**

Mecánicos ("mecanostato")

Factores humorales locales

Factores favorecedores de la disminución de masa ósea: IL-1, IL-6, TNF, M-CSF, PG...

Factores favorecedores del aumento de masa ósea: TGF $\beta$ , INF $\gamma$ , BMP, FGF, IGF...

---

### **Factores generales**

Humorales (hormonas)

Hormonas calciotropas: PTH, 1,25(OH) $_2$ D, calcitonina

Otras: hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos), GH, hormona tiroidea, corticoides, leptina

Sistema nervioso (central y simpático)

---

### **Vía final común**

Sistema RANKL/OPG

¿Factores estimuladores de la vía ITAM?

---

### **Receptores, vías de señalización y factores de transcripción**

Osteoclastos: RANK, TRAFs, JNK, Erk, p38, PIK/Akt, ITAM, NFAT...

Osteoblastos: Cbfa-1/Runx2, Osx, PPAR $\gamma$ /lipooxigenasa 15, Wnt (LPR-5, *Frizzled*)

---

IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; M-CSF: factor estimulador de las colonias de macrófagos; PG: prostaglandina; TGF $\beta$ : factor transformante  $\beta$ ; INF $\gamma$ : interferón gamma; BMP: proteínas morfogenéticas del hueso; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; PTH: parathormona; GH: hormona de crecimiento.

Tabla 2. Mecanismos de regulación de la remodelación

El Osteocito es el que actúa como sensor del sistema en respuesta a los estímulos enviando órdenes a los osteoblastos de revestimiento, que se retraerán para dejar libre la superficie ósea y atrayendo a los precursores de los osteoclastos.

Hemos comentado que uno de los mecanismos que interviene en la regulación de la remodelación es el Sistema nervioso central que parece ser que ejerce una función inhibitoria del desarrollo de masa ósea a través del sistema nervioso simpático. No se conocen bien cuales son los factores que estimulan al sistema nervioso para que lleve a cabo esta función.

Los factores mejor conocidos que intervienen en la remodelación son los humorales (generales u hormonas, y locales o citocinas y factores de crecimiento). Dentro de las hormonas distinguimos las: “hormonas calciotropas” (parathormona, calcitriol y calcitonina) y unas hormonas “inespecíficas” entre las que incluimos las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos), la hormona tiroidea, los glucocorticoides, la hormona de crecimiento y la leptina.

La *Parathormona (PTH)* estimula a los osteoclastos no actuando sobre ellos directamente sino a través de los osteoblastos, aumenta el recambio óseo.

El *Calcitriol* estimula la resorción ósea y facilita la mineralización ósea.

La *Calcitonina* se sabe que inhibe la acción de los osteoclastos pero se desconoce que implicación tiene esta actuación.

La ausencia de estrógenos da lugar a un aumento de los osteoclastos y secundariamente de los osteoblastos lo que comporta un incremento del recambio óseo.

La *Leptina* actúa sobre el sistema nervioso central determinando un efecto inhibitorio sobre el desarrollo de la masa ósea, en cambio cuando actúa sobre las células periféricas produce el efecto contrario. Se considera que su principal función es la periférica y que la acción sobre el sistema nervioso central debe interpretarse como un mecanismo de defensa para evitar una excesiva pérdida de masa ósea en casos de desnutrición grave.

Los *factores locales* que regulan la remodelación ósea son muy numerosos y se determinan y modifican entre ellos. En el desarrollo de los osteoclastos se han implicado distintas interleucinas (IL-1, IL-6..), el TNF, el factor estimulador de las

colonias de monocito-macrófagos (GM-CSF), el factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF), así como la PGE<sub>2</sub> y los leucotrienos. El interferón gamma inhibe la osteoclastogénesis. Entre los factores estimuladores de los osteoblastos se conocen el TGFβ, las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IFG I y II).

Sobre todo, en la regulación del fenómeno de remodelación es transcendental el sistema RANK-RANKL-OPG. El RANK (Receptor for Activation of Nuclear factor) es un receptor de la familia TNFR presente en los osteoclastos, al que se une el RANKL (o ligando del RANK, de la familia del TNF) presente en la membrana de las células de estirpe osteoblasto. Esta unión aumenta la proliferación y actividad de los osteoclastos y disminuye su apoptosis.

La Osteoprotegerina (OPG) es un receptor osteoblástico miembro de la familia TNFR; su ligando es el propio RANKL, por lo tanto se interpone entre él y el RANK impidiendo su puesta en contacto. Resumiendo, lo que determina la cantidad de hueso a reabsorber es la relación RANKL/OPG. El Sistema RANK-RANKL-OPG se considera la “vía final común” de numerosos factores resortivos.

## Calidad ósea

La calidad ósea es el conjunto de factores causantes de fragilidad ósea que no quedan recogidos en la determinación densitométrica. Estos factores se agrupan en dos grandes apartados:

- 1- Las características estructurales del hueso tanto a nivel macroscópico (“macroarquitectura) como a nivel microscópico (“microarquitectura).
- 2- Las características del tejido óseo en sí mismo (calidad del tejido óseo)

<b>Aspectos estructurales</b>
Aspectos macroestructurales: tamaño, momento de inercia, pandeo ...
Aspectos microestructurales: microarquitectura (conexión trabecular, concentradores de tensión...)
<b>Calidad del tejido óseo</b>
Mineralización
Microdaño
Colágeno
Viabilidad de los osteocitos
Cristalinidad

Tabla 3. Componentes de la Calidad ósea

## Alteraciones de la remodelación ósea

Distinguimos dos grandes tipos de modificaciones del funcionamiento de la unidad de remodelación que pueden dar lugar a un aumento de la fragilidad ósea: modificaciones en el balance óseo y modificaciones en el recambio óseo.

Alteraciones del balance óseo → La diferencia entre la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos y la formado por los osteoblastos en cada unidad

de remodelación es lo que entendemos por balance óseo. Cuando se forma menos hueso del que se destruye (balance negativo), la masa ósea disminuye. La masa ósea se mantiene hasta los 35-40 años momento en el que se instaura un balance negativo. Este balance negativo es el factor determinante de la pérdida de masa ósea que se produce con la edad, que facilita el desarrollo de osteoporosis.

### **Modificaciones del recambio óseo**

Aumento del recambio óseo → Puede producirse por un incremento en el número de unidades de remodelación o en su actividad, esta situación recibe el nombre “de alto turnover”. Esto es lo que ocurre con la menopausia y el envejecimiento. Tanto los hombres como las mujeres pueden sufrir un aumento en las pérdidas óseas si se dan incrementos esporádicos del recambio como puede suceder en el hipertiroidismo o fenómenos de acentuación del balance negativo como puede suceder en personas que realizan tratamiento con corticoides.

Disminución del recambio óseo → Puede traducirse en un aumento de la fragilidad todo y que no se conoce la trascendencia en la práctica clínica habitual.

El proceso de remodelado está regulado por un complejo sistema de señales endocrinas y paracrinas del que cada vez se están conociendo nuevos datos. Intervienen: factores genéticos, factores biomecánicos (actividad física, gravedad, presión sobre el hueso, etc.) factores locales de la matriz ósea (citoquinas, factores de crecimiento, factor de necrosis tumoral alfa, osteoprotegerina, sistema RANK ligando, prostaglandinas, leucotrienos, óxido

nítrico, etc), sistema endocrino (fundamentalmente eje Vitamina D y PTH) y metabólico del organismo, y factores neurológicos y vasculares regionales.

En condiciones normales, la resorción y la formación están equilibradas, la calidad y la DMO se mantienen estables y el hueso es competente; es a partir de la cuarta o quinta década de la vida que la DMO desciende de forma lenta y progresiva, fundamentalmente por un predominio cada vez mayor de la resorción ósea.

La densidad del hueso, la calidad y el remodelado son los “determinantes de la resistencia ósea”. La disminución de la densidad, las alteraciones de la calidad y el remodelado óseo acelerado serían la causa fisiopatológica final de la osteoporosis.

La causa principal de la pérdida de masa ósea es la deprivación de estrógenos que se produce en la mujer después de la menopausia. Ello aumenta el predominio de la resorción, acelera la pérdida de masa y disminuye la calidad y la resistencia ósea. También existen otras situaciones que contribuyen a que se produzca una mayor pérdida de masa ósea, como determinadas enfermedades, los efectos secundarios de ciertos fármacos, los cambios hormonales y metabólicos propios de la edad, la inmovilización, la baja exposición a la luz solar, la desnutrición producida por la anorexia, el alcoholismo, etc. Se estima que las mujeres tienen su mayor pérdida de masa ósea en los 5-10 años siguientes a la menopausia.

En la Osteoporosis existe una mayor susceptibilidad a las fracturas: la disminución de la masa y de la resistencia ósea contribuyen al aumento de la

fragilidad de los huesos, que pueden fracturarse ante traumatismos menores o incluso mínimos, denominados de “bajo impacto”.

La fragilidad es el sustrato anatómico de la osteoporosis, y la fractura por fragilidad su consecuencia clínica más importante.

## 1.4. DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

La Osteoporosis es una enfermedad silente que ocasiona un deterioro y fragilidad del tejido óseo ocasionando a las personas que la sufren un aumento del riesgo de sufrir una fractura. Lo que nos lleva a la importancia de realizar un correcto diagnóstico de Osteoporosis y así poder predecir el riesgo de fractura.

Uno de los factores que determinan una disminución de la resistencia ósea es la cantidad de hueso interpretada como masa o densidad mineral ósea.

El progreso en las técnicas de medición de la masa ósea, especialmente la densitometría ósea nos ha permitido predecir el riesgo de fractura con objetividad. Muchos estudios han demostrado que existe una estrecha relación entre la DMO y el riesgo de fractura<sup>9-10</sup>, pudiendo incluso cuantificar esta relación.

La OMS en 1994<sup>11</sup> elaboró unos criterios diagnósticos de osteoporosis, ampliamente utilizados desde entonces, que surgen de comparar la masa ósea o densidad mineral ósea del individuo problema con la media de una población normal adulta joven de la misma etnicidad y sexo. Al paciente se le asigna un “T-score”, que corresponde al número de DE por encima o por debajo de la media de la DMO del adulto joven, clasificándose en las siguientes categorías:

Normal	$T\text{-score} \geq -1$
Osteopenia	$T\text{-score} < -1, > -2,5$
Osteoporosis	$T\text{-score} \leq -2,5$
Osteoporosis severa	$T\text{-score} \leq -2,5 + \text{fractura}$

Tabla 4. Criterios para la Definición de Osteoporosis mediante DXA

La puntuación en la escala Z relaciona los valores de DMO del sujeto con los correspondientes a su mismo grupo de edad y sexo estableciendo el número de desviaciones estándares que se aleja de la media correspondiente, tanto en sentido positivo (masa ósea por encima de la media) o negativo (masa ósea por debajo de la media). Cuanto menor es la *Z-score*, mayor es el riesgo de fractura.

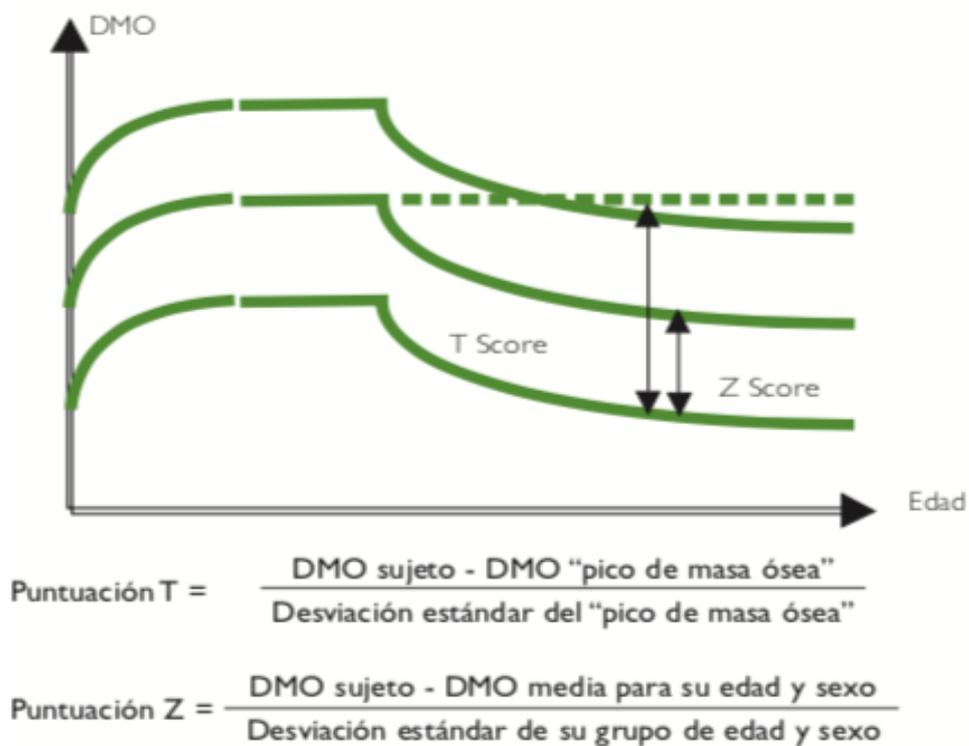


Figura 2. Representación gráfica y cálculo de las puntuaciones T y Z

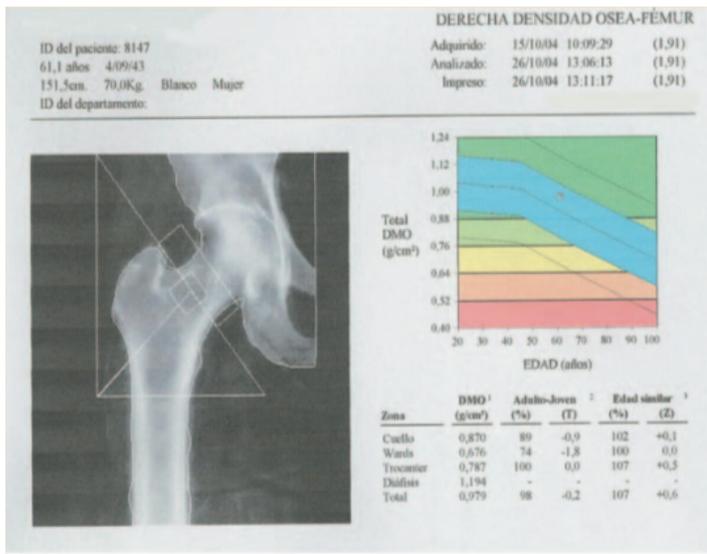


Figura 3. Imagen Densitometría de fémur

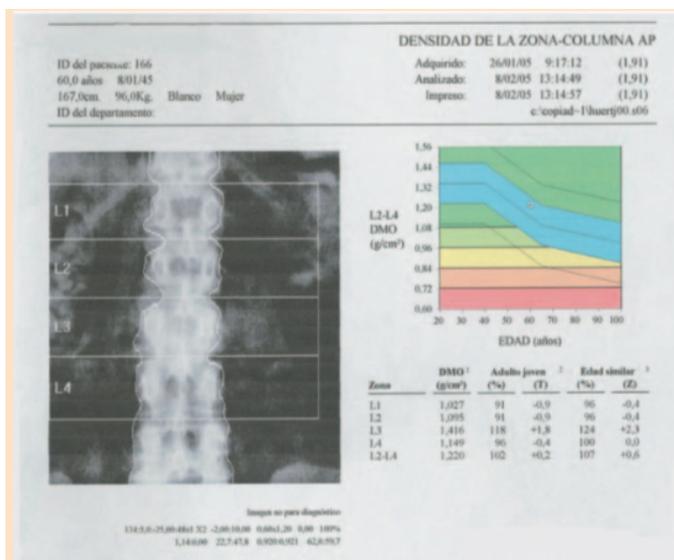


Figura 4. Imagen Densitometría de columna

Por tanto se define Osteoporosis en cualquiera de estas circunstancias:

- T-score en columna lumbar, cuello femoral o cadera total  $\leq -2,5$  DE.
- Fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, en mujeres postmenopáusicas y en varones  $> 50$  años.
- Fractura por fragilidad de vértebra, húmero proximal o pelvis en mujeres postmenopáusicas y en varones  $> 50$  años, si se constata una DMO baja (T-score  $< -1,0$  DE)

Actualmente esta clasificación densitométrica es universalmente aceptada todo y que plantea varias limitaciones:

- Sólo es adecuada para mujeres postmenopáusicas de raza blanca
- No tiene en cuenta el componente cualitativo del hueso
- Su aplicación principal es en columna vertebral y cadera
- Pueden existir interferencias en la medición por patología degenerativa o calcificaciones paravertebrales<sup>12-13</sup>.

La definición conceptual de OP (Osteoporosis) de la OMS está basada únicamente en los resultados de la DMO. En la práctica clínica habitual esta definición es poco operativa debido a que muchas fracturas por fragilidad se producen en pacientes con T-score  $> -2,5$  DE. Es por ello que la National Bone Health Alliance ha propuesto considerar el diagnóstico de OP en mujeres posmenopáusicas y en varones  $> 50$  años con fractura femoral por fragilidad, independientemente del valor de la DMO, así como ante una fractura de bajo impacto vertebral, del húmero proximal o de la pelvis, si se constata un T-Score  $< -1,0$  DE<sup>55</sup>.

En las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología consideran adecuado incluir en el diagnóstico de OP a las mujeres posmenopáusicas y a los varones  $> 50$  años con fractura por fragilidad de fémur (independientemente de la DMO), así como la fractura vertebral, de húmero o de pelvis, si se acompaña de baja masa ósea.

Hay otros factores que determinan la resistencia ósea, como son la microarquitectura, el remodelado óseo, el grado de mineralización, las microfracturas, así como las propiedades del colágeno y la matriz ósea<sup>14</sup> que

hacen referencia a la calidad del hueso y que establecen el riesgo de fractura tanto por disminución de la resistencia como la cantidad. Estos factores que hacen referencia a la calidad ósea son difíciles de objetivar en la práctica clínica diaria.

Disponemos de otros instrumentos que nos pueden ser de utilidad para completar la información de la densitometría ósea, como son la ultrasonografía y los marcadores de remodelado óseo y que pudieran estar relacionados con la calidad.

Y para finalizar, disponemos también de la radiología convencional y la evaluación de los factores de riesgo que podemos obtener con una buena historia clínica y que nos ayudaran a realizar un correcto diagnóstico de Osteoporosis y así predecir el riesgo de fractura osteoporótica del paciente.

Resumiendo, la DMO es un buen predictor del riesgo de fractura y nos permite monitorizar el tratamiento a largo plazo pero hay que tener en cuenta que no es el único factor implicado en la resistencia ósea ya que otros han demostrado predecir el riesgo de fractura independientemente de la DMO y por lo tanto tenemos que tenerlos en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de fractura.

## 1.5. ETIOPATOGENIA

La osteoporosis es el resultado de una alteración en el remodelado óseo debido a un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea, con predominancia de esta última. Esto conlleva tanto la pérdida de masa ósea como a alteraciones microestructurales.

La pérdida ósea de la mayoría de los pacientes osteoporóticos se encuentra vinculada a dos factores: la menopausia y el envejecimiento.

La deficiencia de estrógenos se considera el mecanismo central de la osteoporosis posmenopáusica. El mecanismo por el que la deficiencia de estrógenos origina pérdida ósea no es conocido en su totalidad. Las células óseas presentan receptores de estrógenos<sup>15</sup>, es la deficiencia estrogénica la que origina un desequilibrio del remodelado óseo con predominio de la resorción. Es por ello que la deficiencia de estrógenos se considera responsable de esta fase transitoria de pérdida ósea acelerada típica de la posmenopausia. En este período, que suele durar entre 8-10 años, la mujer puede perder entre el 20-30% de su masa ósea trabecular y el 5-10% de su masa ósea cortical.

En cuanto al envejecimiento la pérdida ósea se inicia en torno a la cuarta o quinta década y se prolonga el resto de la vida. Las pérdidas se estiman en un 20-30% del hueso cortical y trabecular y es similar en mujeres y hombres<sup>15</sup>.

## 1.6. CLÍNICA

La osteoporosis es asintomática. Lo que diferencia una fractura osteoporótica de una no osteoporótica es el hecho que la fractura osteoporótica se produce ante un traumatismo menor (generalmente, caída simple, desde la posición de bipedestación), presentando igualmente dolor, impotencia funcional y deformidad.

Las fracturas relacionadas típicamente con la osteoporosis son la de la extremidad proximal del fémur, las vertebrales y las de antebrazo distal (fractura de Colles).

La fractura vertebral es la manifestación clínica más común de la osteoporosis. Pueden ser asintomáticas siendo diagnosticadas de forma accidental al realizar una radiografía de tórax, o producir dolor u otras complicaciones.

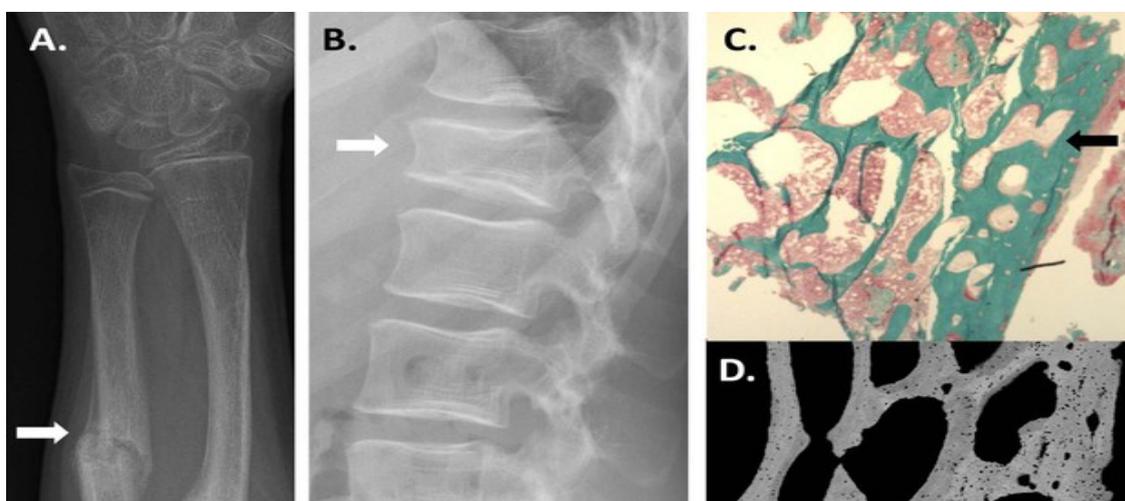


Figura 5. Imagen A Fracturas recurrentes de antebrazo. B Fractura vertebral. C y D Muestras de biopsia ósea.

Las fracturas vertebrales originan una reducción de la talla así como una alteración de la estática de la columna vertebral, con cifosis, acortamiento del

tronco y rectificación de la lordosis lumbar, según localización de la vértebra fracturada.



Figura 6. Paciente afecta de osteoporosis y fracturas vertebrales

La fractura osteoporótica más grave es la de cadera, que se suele producir tras una caída. La mortalidad tras una fractura de cadera es considerable, oscila entre un 12 y un 40% al primer año. La fractura de cadera tiene unas consecuencias inmediatas tras la fractura, como son la intervención quirúrgica, y una elevada estancia hospitalaria. Las repercusiones no se limitan al tratamiento hospitalario sino que afecta a la calidad de vida de los pacientes que sufre un importante

deterioro, quedando muchos de ellos con dependencia funcional. El pronóstico dependerá en gran parte a la capacidad funcional previa a la fractura.

La Fractura de Colles es muy común, y todo y ser de las menos deteriorantes su morbilidad está infraestimada. La Fractura de Colles puede producir dolor persistente, discapacidad funcional, neuropatía y artritis postraumática; y además es un factor de riesgo significativo de futuras fracturas vertebrales o de cadera.

## 1.7. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA OSTEOPOROSIS

En 1947 Albright describió por primera vez dos tipos de osteoporosis. El primero y fundamental en el conocimiento fisiopatológico de este proceso fue la llamada osteoporosis postmenopáusica o por déficit gonadal y el segundo tipo llamado senil. Posteriormente a partir de estudios epidemiológicos de fracturas se propuso la existencia de una osteoporosis “tipo I” que ocurriría en mujeres entre los 50 y 65 años y en un menor número de varones y se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular (alta remodelación ósea). La osteoporosis “tipo II” afectaría a un número mucho más importante de mujeres y también de hombres mayores de 75 años como consecuencia de un déficit de la función de los osteoblastos (bajo remodelado óseo).

Hoy día con perfeccionamientos y reticencias se continúa utilizando esta clasificación clínica diferenciando dentro de la Osteoporosis primaria dos tipos: postmenopausica y senil.

	Tipo I. Postmenopáusica	Tipo II. Senil
<b>Edad</b>	51 - 75 años.	> 70 años.
<b>Relación mujer/varón</b>	6/1.	2/1.
<b>Pérdida de hueso</b>	Trabecular.	Trabecular y cortical.
<b>Velocidad de la pérdida</b>	Acelerada.	No acelerada.
<b>Tipo de fracturas</b>	Vertebrales.	Vertebrales y de cadera.
<b>Función paratiroidea</b>	Disminuida.	Aumentada.
<b>Absorción de calcio</b>	Disminuida.	Disminuida.
<b>Síntesis de vitamina D</b>	Disminuida.	Disminuida.
<b>Causa principal</b>	Menopausia: ↓ de estrógenos + factores predisponentes.	Factores relacionados con la edad.

Tabla 5. Características principales Osteoporosis Tipo I y Tipo II

Hay que añadir a esta clasificación la llamada “osteoporosis secundaria”; se clasifican en este grupo todos aquellos casos de osteoporosis que son una consecuencia o bien una manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamiento. Existen múltiples enfermedades y situaciones clínicas, excluyendo la menopausia y el envejecimiento, en las que está demostrada una relación causa-efecto con la osteoporosis.

Pero en muchos casos esta Osteoporosis se trata de una Osteoporosis secundaria a otra enfermedad primaria, independiente de la edad y la menopausia. Existen también otras enfermedades óseas que pueden producir fracturas o masa ósea baja, y que deben diferenciarse de la osteoporosis.

Las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria en mujeres perimenopáusicas son: toma de glucocorticoides, el hipertiroidismo y los

tratamientos anticonvulsivantes<sup>16</sup>. En el caso de los hombres destacan: el hipogonadismo, alcoholismo crónico, y la toma de corticoides<sup>16-17</sup> y también aunque en menor grado las neoplasias, las enfermedades reumáticas, la inmovilización prolongada, el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo primario, los trastornos intestinales y la hipercalcúria idiopática<sup>18</sup>.

Enfermedades endocrinas	Hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing e hipercortisolismo exógeno, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal, acromegalia, déficit de hormona del crecimiento en el adulto, diabetes insípida central
Enfermedades gastrointestinales y trastornos nutricionales	Síndromes de malabsorción (celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía bariátrica con by-pass yeyuno-ileal, etc.), gastrectomía, enfermedad hepática grave (colestasis crónica, hepatitis crónica activa), insuficiencia pancreática (fibrosis quística) Malnutrición, anorexia nerviosa, anemia perniciosa, déficit de calcio y vitamina D, nutrición parenteral, dietas hiperproteicas
Enfermedades neoplásicas y hematológicas	Enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas, producción de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) asociado con tumores malignos, mastocitosis sistémica Hemofilia, talasemia, anemias hemolíticas
Enfermedades reumatológicas	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática
Estados hipogonadales primarios y secundarios	Hipogonadismo femenino (síndrome de Turner, hiperprolactinemia, amenorrea hipotalámica, anorexia nerviosa, menopausia precoz) Hipogonadismo masculino (fallo gonadal primario -síndrome de Klinefelter, orquiectomía-, o secundario)
Fármacos	Heparina, dicumarínicos, anticomiciales, neurolépticos, ciclosporina A, L-tiroxina, glucocorticoides, análogos de GnRH, metotrexato, quimioterápicos, litio, diuréticos de asa, teofilina, vitamina A y retinoides
Tóxicos	Alcohol, tabaco, cafeína
Otros	Inmovilización prolongada, ejercicio excesivo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embarazo y lactancia, escoliosis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, amiloidosis, postrasplante, hipercalcúria, trabajadores del aluminio

Tabla 6. Causas de Osteoporosis secundaria

Una correcta anamnesis y exploración física completa nos permitirá descartar la mayoría de las causas de osteoporosis secundaria. En aquellos casos en los que persistan dudas tras la evaluación inicial se deberán realizar las pruebas de laboratorio y/o radiológicas necesarias según sospecha clínica.

Hay que tener en cuenta también que existen otras enfermedades óseas diferentes de la osteoporosis que también cursan con masa ósea baja y/o fracturas pero son entidades bien diferenciadas desde el punto de vista clínico, analítico y radiológico. Encontramos entre ellas: el raquitismo y la osteomalacia,

la Enfermedad de Paget, la osteopatía de la insuficiencia renal y las enfermedades óseas osteoescleróticas y displásicas.

Osteopatía	Laboratorio	Radiología	Diagnóstico definitivo
Osteomalacia por déficit de vitamina D	Hipocalcemia o en límite normal-bajo Hipocalciuria Hipofosfatemia Elevación de fosfatasa alcalina y PTH Niveles bajos de 25 (OH) vitamina D (< 10 ng/ml) Función renal normal	Inespecíficos: osteopenia y pérdida de altura de los cuerpos vertebrales Específicos: pseudofracturas o líneas de Looser-Milkman*	Biopsia ósea - administración previa de tetraciclinas
Enfermedad de Paget	Fosfatasa alcalina total sérica e Hidroxiprolina en orina muy elevados	Fases iniciales: osteolisis Fases avanzadas: esclerosis Aumento local del tamaño del hueso cortical subperióstico	Biopsia ósea sólo cuando existen dudas diagnósticas
Osteodistrofia renal	Insuficiencia renal PTH intacta elevada	En fases avanzadas lesiones típicas de hiperparatiroidismo**	Biopsia ósea

\*Líneas de Looser-Milkman: líneas radiolucientes, principalmente en ramas pélvicas y borde interno del fémur.  
\*\*Lesiones radiológicas típicas de hiperparatiroidismo: resorción en el borde radial de la segunda falange del segundo dedo de la mano dominante, resorción de la extremidad distal de la clavícula con ensanchamiento del espacio acromioclavicular y resorción en el cráneo en forma de "sal y pimienta".

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de otras osteopatías

## *2.TECNICAS DE MEDICIÓN DE MASA ÓSEA*

## 2. TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE MASA ÓSEA

Históricamente, el primer método de evaluar la masa ósea y definir osteoporosis fue el estudio histológico. Aunque sus limitaciones respecto a ser un método restringido, cruento, lento y costoso lo han relegado a estudios de investigación.

Los métodos de cuantificación de masa ósea que se han impuesto son indirectos. El más común, pero impreciso, es la *radiología simple*, herramienta diagnóstica más empleada en la evaluación de la osteoporosis. Sus limitaciones, pero, son notables. Los signos radiológicos de osteopenia (aumento de la radiolucidez, resalte de los platillos vertebrales y pérdida de la trabeculación horizontal del cuerpo vertebral) aparecen cuando ya existe una gran pérdida de masa ósea. La osteopenia radiológica precisa de una disminución de masa ósea de hasta un 35% para ser perceptible por el ojo humano.

La evaluación indirecta cuantitativa se puede llevar a cabo mediante diferentes técnicas densitométricas que se fundamentan en la alteración que produce el tejido óseo mineralizado sobre agentes físicos.

Por su aplicación clínica, se pueden clasificar entre las que permiten evaluar hueso axial y las que exploran huesos periféricos.

Todas las técnicas han mostrado cierta capacidad de predecir el riesgo de fractura<sup>27</sup>.

<b>Directa</b>	Histología/Histomorfometría Micro tomografía ( $\mu$ QCT) Micro resonancia magnética ( $\mu$ RMN)
<b>Indirecta</b>	
– Cualitativa	Radiología simple
– Semicuantitativa	Índices radiológicos (Shing, Meunier...)
– Radiogrametría	Índices de Nordin-Barnet, Morgan...
– Cuantitativa	Técnicas densitométricas
	Técnicas axiales: Densitometría fotónica dual (DPA) Tomografía axial cuantitativa (QCT) Densitometría radiológica de doble energía (DXA) (columna lumbar, cadera)
	Técnicas periféricas: Densitometría radiológica monoenergética (SXA) Densitometría fotónica simple (SPA) DXA periférica (pDXA) (radio, calcáneo, falanges) Tomografía periférica cuantitativa (QCTp) Ultrasonidos cuantitativos (QUS) Radiogrametría digital cuantitativa (QDR)

Tabla 8. Métodos de evaluación de la masa ósea

En la década de los sesenta Cameron y Sorenson<sup>28</sup> sentaron las bases del desarrollo de técnicas cuantitativas de determinación de la masa ósea con la *absorciometría fotónica simple* (SPA), que permite la valoración del hueso periférico. La SPA fue la primera técnica densitométrica que se desarrolló. Apareció en los años 60. Con esta técnica, un fotón procedente de una fuente radioactiva atraviesa el hueso periférico. El densitómetro mide la atenuación del haz de rayos X al paso por el tejido. Dado que sólo se utiliza un fotón, no se puede separar la atenuación producida por el tejido óseo de la producida por los tejidos blandos. Quedó en desuso al desarrollarse los densitómetros de energía de rayos X que no requerían radioisótopos.

Otra técnica utilizada fue la *Absorciometría Fotónica dual* (DPA) semejante a la SPA, pero utiliza dos fotones distintos procedentes de un radioisótopo. En este caso, al haber atenuación de dos haces fotónicos, el densitómetro es capaz de

diferenciar la atenuación del hueso de la de los tejidos blandos. Se puede usar por tanto en hueso periférico (antebrazo) como axial (cadera y columna). Fue reemplazado por la absorciometría dual de rayos X (DXA) que no precisa de una fuente isotópica.

El dispositivo más utilizado y en el cual la OMS basó su informe técnico es la llamada DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry), única técnica aceptada y reconocida como “patrón oro” para medir la DMO. Es el método más extendido en la actualidad por su baja radiación, su precisión y su capacidad de medir tanto el esqueleto axial como el apendicular<sup>29</sup>.

Los dispositivos DEXA usan una doble fuente de emisión de rayos X que a través de un colimador proporcionan una gran intensidad del haz fotónico lo que se traduce en un rastreo corporal más rápido y que limita con cada vez mayor precisión las zonas a estudiar. Los densitómetros DEXA exploran la cadera, columna lumbar, el antebrazo y en muchos casos el esqueleto total. Algunos incluso son capaces de dar imágenes laterales, lo que permite medir exclusivamente el cuerpo vertebral, excluyendo los arcos posteriores y los osteofitos anteriores<sup>57-58</sup> de manera que la artrosis vertebral no interfiere en la medida. Los más comunes analizan cadera y columna lumbar, dando valores por separado de la DMO en L2, L3 y L4, así como en distintas localizaciones de la cadera: cuello femoral, trocánter y región intertrocantérea.

Estos densitómetros tienen una alta precisión<sup>59</sup>, repetibilidad y han demostrado tener valor predictivo de fractura. Tienen como desventaja su alto coste, gran tamaño por lo que requieren de un gran espacio y necesitan personal especializado para su uso.

En los últimos años se han desarrollado densitómetros periféricos, unos por absorciometría de rayos X simple y otros por doble energía de rayos X. Todos ellos tienen la ventaja de su menor tamaño, escasa radiación y no precisar personal especializado para su uso.

El progreso tecnológico ha permitido el desarrollo de instrumentos capaces de cuantificar la masa ósea en diferentes áreas esqueléticas con una mayor precisión y exactitud. En los últimos años se han desarrollado técnicas radiológicas de alta resolución (resonancia magnética nuclear y tomografía computarizada de alta resolución) que permiten no sólo determinar la masa ósea sino replicar en tres dimensiones la microestructura ósea, si bien todavía no han alcanzado la aplicabilidad necesaria para la práctica clínica<sup>30-31</sup>.

Otras técnicas usadas para calcular la masa ósea son la *Tomografía cuantitativa computarizada* (QTC) es la única técnica tridimensional, volumétrica, para medir densidad mineral ósea de que disponemos. Hay disponibles aparatos que miden la masa ósea de columna y cadera y otros en antebrazo, aunque podría realizarse en cualquier otra localización. La QTC son los únicos densitómetros capaces de diferenciar hueso cortical del trabecular. Sin embargo, sigue siendo una técnica cara, con una importante exposición a la radiación y es menos reproducible.

La *Ecografía* se utiliza para medir la masa ósea calculando la atenuación de la señal cuando pasa a través del hueso o la velocidad con que lo atraviesa. Dado su relativo bajo coste y su movilidad, la ecografía es útil como técnica de cribado. Basado en los ultrasonidos se han desarrollado densitómetros que miden la densidad mineral del calcáneo, y algunos de la rótula. Miden fundamentalmente

hueso trabecular. Tienen la ventaja de no irradiar, ser una técnica rápida, son de bajo coste y el equipo es de pequeño tamaño. Algunos estudios publicados sugieren la medición ultrasónica como herramienta de screening para detectar baja masa ósea, y de esta forma localizar personas con riesgo de Osteoporosis que se beneficiarían de un estudio más amplio.

Y por último comentar la *Ultrasonografía* (BUA: atenuación de ultrasonidos de banda ancha) realizada habitualmente en el talón, a través del hueso se utiliza para determinar la densidad y estructura ósea. Aporta datos cuantitativos y también evalúa aspectos cualitativos como la elasticidad, la estructura y la geometría del hueso.

De todas ellas la DXA se ha impuesto como técnica densitométrica por diferentes razones:

1. Permite explorar los sectores anatómicos donde se asientan las fracturas osteoporóticas epidemiológicamente más relevantes (columna vertebral y fémur proximal)
2. Su excelente precisión permite controles evolutivos
3. La evolución de la masa ósea con la edad en los sectores estudiados es concordante con la epidemiología de la enfermedad.
4. Permite observar la respuesta terapéutica de la masa ósea.
5. La exposición radiológica es baja y predice el riesgo de fractura en cualquier sector anatómico de manera similar a la densitometría periférica.
6. Por su mejor reproducibilidad y replicación en amplios estudios de cohortes se utilizan valores femorales para calcular el riesgo de fractura,

aunque hay estudios que usan el valor mínimo de T-score entre el lumbar y el femoral.

## 2.1. INDICACIONES DE LA DENSITOMETRÍA

No existen criterios uniformes de indicación de la densitometría. Ahora bien, distintos organismos y sociedades científicas han elaborado sus recomendaciones<sup>60-61</sup>. Todos ellos se basan en los factores de riesgo de osteoporosis<sup>62-63</sup>. Están de acuerdo en que no está indicado el cribado a toda la población y que tampoco se debería hacer densitometría si ello no va a comportar una decisión terapéutica.

La National Osteoporosis Foundation (NOF) aconseja realizar densitometría a: mujeres de más de 65 años con un factor de riesgo de osteoporosis como mínimo, además de la menopausia, mujeres postmenopáusicas que presenten una fractura, mujeres post-menopáusicas en quienes se vaya a considerar terapia para osteoporosis y la determinación de la masa ósea facilite la decisión y mujeres a quienes se haya tratado con estrógenos sustitutivos por largo periodo de tiempo. La NOF considera como factores de riesgo con mayor valor predictivo de fractura: el bajo peso corporal, el tabaquismo, el antecedente de fractura no traumática antes de los 50 años y la historia familiar de fractura osteoporótica.

La Sociedad Española de Reumatología<sup>64</sup> (SER) aconseja realizar densitometría ósea en mujeres con menopausia precoz, y en mujeres postmenopáusicas que además presenten otros factores de riesgo de osteoporosis o de fractura. Incluyen también como factores de riesgo de fractura independiente de la DMO la discapacidad física o sensorial, la polimedicación, la fractura previa y el antecedente materno de fractura de cadera. La SER recalca sólo hacer DMO si de ellos se va a derivar una actitud terapéutica.

Las recomendaciones de la Sociedad Internacional sobre Densitometría Clínica (ISCD) sobre las indicaciones de una densitometría son<sup>32</sup>:

- 1- Mujeres de 65 años o mayores
- 2- Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo
- 3- Hombres de 70 años o mayores
- 4- Adultos con fracturas por fragilidad
- 5- Adultos con enfermedades asociadas con baja masa o pérdida óseas.
- 6- Adultos que tomen fármacos asociados con baja masa o pérdidas óseas.
- 7- Cualquier personal en quien se esté considerando establecer un tratamiento farmacológico para la osteoporosis.
- 8- Cualquier persona en tratamiento para la osteoporosis, para monitorizar su efecto.

De todo ello podemos resumir que la Densitometría debe utilizarse en la búsqueda de casos en situaciones clínicas de riesgo, en casos de deformidades vertebrales y osteopenia radiológica, historia de fracturas no traumáticas y monitorización de la respuesta terapéutica<sup>65</sup>; sumado a que el resultado de la densitometría influirá en la decisión terapéutica.



### *3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA*

### 3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

El objetivo principal en el manejo de la OP es la prevención de fracturas, por lo cual es prioritario identificar a los individuos con mayor riesgo de presentarlas<sup>37</sup>

Existen estudios epidemiológicos a gran escala que han identificado un conjunto de factores de riesgo para osteoporosis<sup>33-34</sup>. Es importante separar los factores de riesgo relacionados con la DMO de los factores de riesgo asociados a las fracturas<sup>35</sup> con tal de evitar confusiones. Un informe de la NOF identifica 5 factores de riesgo de fractura útiles para aplicar en la práctica clínica diaria, éstos son: la DMO, historia previa de fracturas, historia familiar de fracturas, la delgadez y el hábito tabáquico activo<sup>36</sup>. Se considera la historia personal de fractura el más objetivable y de mayor importancia clínica.

<i>Riesgo elevado (riesgo relativo <math>\geq 2</math>)</i>
Edad mayor de 65 años
Bajo peso: índice de masa corporal $< 20 \text{ kg/m}^2$
Antecedente personal de fractura por fragilidad
Antecedente materno de fractura de fémur
Glucocorticoides ( $> 5 \text{ mg/día}$ de prednisona o equivalente durante $> 3$ meses)
Más de 2 caídas en el último año
<i>Riesgo moderado (riesgo relativo entre 1 y 2)</i>
Tabaquismo activo
Consumo de $> 3$ unidades diarias de alcohol <sup>2</sup>
Menopausia precoz ( $< 45$ años), amenorrea primaria y secundaria, hipogonadismo en el varón
Enfermedades que pueden reducir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia, trasplante de órgano sólido, etc.
Fármacos con capacidad de reducir la DMO / aumentar el riesgo de fracturas: hidantoínas, antirretrovirales, anticomiciales, inhibidores de aromatasa, privación androgénica, etc.
Trastornos relacionados con las caídas: trastornos de la visión, enfermedades neurológicas (ictus, Parkinson), empleo de psicofármacos

Tabla 10. Factores de Riesgo Clínicos de Fractura

Probablemente sea más útil clasificar los factores de riesgo en modificables y no modificables, sin tener en cuenta si son factores asociados a la osteoporosis o a la fractura, para poder así hacer hincapié en los modificables con medidas preventivas o terapéuticas.

No modificables	Modificables
Edad	Actividad física escasa: sedentarismo
Sexo (mujer)	Escasa ingestión de calcio
Genética	Dieta hiperproteica
Menopausia	Tabaco
Hipogonadismo	Abuso de alcohol
<b>Enfermedades:</b>	Abuso de café
Endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo	Delgadez (IMC < 19 kg/m <sup>2</sup> )
Reumatológicas: artritis reumatoide	Corticoides
Nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa	Inmunosupresores
Digestivas: celiaquía, hepatopatías severas	Anticoagulantes
Neoplásicas: mieloma múltiple	Heparina

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 11. Algunos factores de riesgo para masa ósea baja

Comentaré brevemente cada uno de estos factores de riesgo.

La *edad* es un factor de riesgo independiente para desarrollar Osteoporosis. La masa ósea alcanza el pico máximo aproximadamente a los 30 años con la pérdida progresiva posterior. Con la edad aparecen muchos condicionantes fisiopatológicos como son la menor actividad osteoblástica ósea, menor absorción intestinal de calcio, defectos nutricionales, carencia de vitamina D, baja exposición solar y sedentarismo.

Las mujeres presentan mayor riesgo de OP ya que el pico de masa ósea es inferior al alcanzado por los hombres y además tienen una mayor tasa de pérdida que aumenta aún más en la postmenopausia. Hay que tener en cuenta que el pico de masa ósea viene determinado en un 70-80% genéticamente; está objetivado que hombres y mujeres con historia familiar de OP presentan una DMO menor que la población de las mismas características sin el antecedente familiar.

El peso corporal bajo, *IMC* inferior a 19, es indicativo de baja masa ósea. Los pacientes con una *IMC* bajo tienen menor DMO, lo que, parece estar en relación por una parte con un menor efecto osteoblástico debido a una menor carga mecánica sobre el hueso y por otra, con un menor freno de la actividad osteoclástica derivado de la menor producción de estrona por falta de panículo adiposo.

El *tabaco* ejerce un efecto directo sobre el hueso y también influye sobre los niveles hormonales que modulan el remodelado. Los pacientes fumadores tienen una menor DMO. Este efecto es dosis-dependiente y es reversible.

El *Hipogonadismo* es un factor de riesgo importante de Osteoporosis tanto para hombres como para mujeres. Las situaciones de déficit estrogénico se asocian a mayor tasa de pérdida de masa ósea.

Es importante que la *dieta* sea equilibrada, con aporte suficiente de todos los nutrientes, así como la realización de ejercicio físico; existe una relación directa y positiva entre la práctica de ejercicio físico habitual con la DMO.

Y por último es sabido que determinadas condiciones patológicas así como el consumo de ciertos fármacos se asocian a pérdida de masa ósea.

Factores de riesgo como la edad, el antecedente de fractura y el empleo de glucocorticoides contribuyen al riesgo de fractura independientemente de la DMO. Los pacientes con una fractura reciente tienen un riesgo especialmente alto de sufrir una nueva fractura<sup>37</sup>.

Comentar también aquellos factores de riesgo predictores de fractura entre los que distinguimos: *Factores esqueléticos* (como la geometría esquelética, la microarquitectura, la estructura mineral y el remodelado óseo); *Factores relacionados con el traumatismo o la caída* entre los que destacan la función neuromuscular, el deterioro cognitivo, consumo de fármacos como los sedantes, o el mecanismo de la caída.

En últimas publicaciones se recomienda que la evaluación del riesgo de fractura por fragilidad no se base exclusivamente en la medición de la DMO sino teniendo en cuenta además factores de riesgo clínicos.

La combinación de la DMO con FR clínicos proporciona la mejor estimación del riesgo de fractura<sup>38-39</sup>. Este hecho ha fomentado el desarrollo de herramientas de cálculo del riesgo de fractura capaces de integrar múltiples factores. Entre ellas la más popular y ampliamente utilizada es el FRAX<sup>40</sup>.

Hay factores de riesgo como la edad o los antecedentes personales o familiares de fractura que pueden ser más importantes que la propia medida de la masa ósea para la predicción del riesgo de fractura<sup>41-42</sup>.

La NOF<sup>42</sup> seleccionó cinco factores de riesgo para la fractura de cadera en mujer posmenopáusica caucásica útiles en la clínica:

- 1) Presencia de una baja DMO
- 2) Historia personal de fractura a partir de los 40 años
- 3) Historia familiar de fractura de cadera, vertebral o de antebrazos en familiares de primer grado
- 4) Delgadez (cuartil inferior de peso)
- 5) Consumo de tabaco

### 3.1. [Escalas de Riesgo de baja masa ósea](#)

Para la predicción de baja masa ósea los cuestionarios mejor validados incluyen el test ORAI de 3 ítems<sup>43</sup> y el test SCORE de 6 ítems<sup>44</sup>. La NOF también recomienda valorar los pacientes con alguno de los factores de riesgo mayores que ya hemos comentado en el anterior apartado.

El Testo ORAI utiliza la edad, el peso y el uso de terapia hormonal sustitutiva para valorar el riesgo de presencia de OP con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45,1%. El SCORE tiene publicada una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32%. La sensibilidad y especificidad de la escala de la NOF es de 92% y 21% respectivamente.

Otras escalas desarrolladas en los últimos años son: OSIRIS que incluyen edad, peso corporal, uso de terapia hormonal sustitutiva y fracturas previas de bajo impacto) o el proyecto ORACLE que combina los valores de ultrasonografía apendicular con factores de riesgo clínicos<sup>45</sup>.

Diferentes grupos han intentado identificar las mujeres con mayor probabilidad de sufrir OP determinando como factores de riesgo independientes para tener valores bajos de DMO: edad > 51 años, peso corporal <70Kg, años de vida fértil

<32 y paridad mayor de 2 hijos con una sensibilidad del 62,7% y una especificidad del 70%.

Escala	Punto de corte	Factores de riesgo/ Puntuación
NOF ( <i>National Osteoporosis Foundation</i> )	≥ 1	Un punto por: edad > 65, IMC < 22, historia familiar, historia personal, tabaquismo
SCORE ( <i>Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation</i> )	≥ 6	+5 para no afroamericanos, +4 si AR, +4 por cada Frx OP (máximo 12 puntos), +1er dígito de la edad x 3, +1 si no THS -peso en libras/ 10 (redondeado a número entero)
ORAI ( <i>Osteoporosis Risk Assessment Instrument</i> )	≥ 9	Edad: ≥ 75: +15, 65-75: +9, 55-65: +5; peso < 60 kg: +9; no THS: +2
ABONE ( <i>Age, Body Size, No Estrogen</i> )	≥ 2	Un punto por: edad > 65, peso < 63,5 kg, no THS o ACO
OST-T ( <i>Osteoporosis Self-assessment Tool</i> )	Riesgo medio (>9) o alto (> 20)	Edad (años) – peso (kg)
ORACLE	0,27	QUS falange, edad, IMC, uso de THS, Frx a partir de 45 años
OSIRIS	≥ 1	Edad (años) – peso (kg) Edad: años x -2 (quitar último dígito) Peso: kilos x +2 (quitar último dígito) Uso de THS +2 Frx de baja energía -2
Díez et al	≥ 2 factores	Edad > 51, peso < 70 kg, < 32 años de vida fértil, > de 2 hijos

ACO: anticonceptivos orales; AR: artritis reumatoide; Frx: fractura; IMC: índice de masa corporal; OP: osteoporosis; QUS: ultrasonidos; THS: terapia hormonal sustitutiva.

Tabla 12. Escalas para la detección de pacientes con alto riesgo de osteoporosis

### 3.2 Escalas de riesgo de fractura osteoporótica

Existen también escalas que nos ayudan a calcular el riesgo futuro de fractura así como para predecir la presencia de fracturas vertebrales no diagnosticadas<sup>46</sup>.

Entre estas cabe destacar un modelo de predicción de fractura vertebral no diagnosticada desarrollada a partir del estudio FIT (Fracture Intervention Trial) que identifica al 60-65% de las mujeres con fractura vertebral con una especificidad del 68-70%.

Disponemos también del índice FRACTURE<sup>47</sup> que surge a partir de los datos de la Cohorte del estudio de fracturas osteoporóticas (SOF) generando modelos de predicción de fractura para pacientes con DMO conocida o no conocida.

### 3.3 Cálculo del riesgo absoluto de fractura. El índice FRAX<sup>R</sup>

Diversos grupos de investigación han creado diferentes herramientas para optimizar el diagnóstico, calcular el riesgo de fractura asociado y, secundariamente, mejorar la prevención y el tratamiento de la Osteoporosis<sup>48</sup>. Una de las herramientas más difundidas es el índice FRAX<sup>49</sup>.

El modelo FRAX es un algoritmo informático creado para la predicción del riesgo de fracturas osteoporóticas a 10 años de hombres y mujeres entre 40 y 90 años. Este modelo fue desarrollado por el centro colaborador de la OMS en el área de enfermedades metabólicas óseas de la Universidad de Sheffield (Reino Unido). Los algoritmos del modelo, disponibles en internet mediante un programa informático, permiten calcular la probabilidad de fractura por fragilidad a 10 años. Están disponibles 14 versiones del modelo para los siguientes países: Austria, China, Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Suecia, Suiza, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos.

El FRAX calcula la probabilidad de presentar una fractura principal (incluye cadera, vertebral, húmero y antebrazo) o una fractura de cadera en los siguientes 10 años, incluyendo o no el valor de la DMO. Cuando se incluye la DMO en la herramienta FRAX la predicción del riesgo de fractura es más exacta y fiable<sup>50-51</sup>.

Es por esto que la SER recomienda la utilización de la herramienta FRAX, con o sin DMO, para evaluar el riesgo de fractura.

Por tanto la herramienta FRAX<sup>R</sup> nos ha proporcionado un avance para reconocer el riesgo absoluto como factor clave y que debe guiar tanto a médicos como a pacientes a la hora de tomar decisiones así como de la necesidad de realizar exploraciones complementarias y el requerimiento de iniciar un tratamiento farmacológico<sup>52</sup>.

En 2015, McCloskey E. et al, publican un metaanálisis en el que se incluyen hombres y mujeres, de cohortes internacionales independientes y de diferentes etnias. El objetivo de este metaanálisis fue observar si el TBS predice el riesgo de fractura independientemente del FRAX y examinar el comportamiento de un FRAX ajustado por TBS. En el estudio se observa que el TBS predice el riesgo de fractura osteoporótica en ambos sexos y en cualquier tipo de fractura, independientemente de la DMO y del FRAX. Además, la determinación del TBS mejora la predicción del riesgo de la herramienta FRAX<sup>56</sup>.

Es por ello que la determinación del TBS se ha incorporado recientemente a los factores que utiliza la herramienta FRAX para calcular el riesgo de fractura osteoporótica, lo que parece mejorar la capacidad predictiva<sup>82</sup>.

Edad	El modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará probabilidades a 40 y 90 años, respectivamente
Sexo	Hombre o mujer. Introduzca lo que corresponda
Peso	Deberá introducirse en kg
Estatura	Deberá introducirse en cm
Fractura previa	Una fractura previa hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un traumatismo que, en un individuo sano, no se hubiese producido. Tanto clínicas como morfométricas. Introduzca sí o no
Padres con fractura de cadera	Preguntas sobre la historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente. Introduzca sí o no
Fumador activo	Introduzca sí o no, dependiendo de si el paciente fuma tabaco en la actualidad
Glucocorticoides	Introduzca sí o no si el paciente está actualmente expuesto a glucocorticoides orales o lo ha estado durante más de 3 meses, con una dosis diaria de 5 mg o más de prednisona (o dosis equivalentes de otros glucocorticoides) (ver también notas sobre factores de riesgo)
Artritis reumatoide	Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga diagnóstico confirmado de artritis reumatoide. De lo contrario, introduzca no
Osteoporosis secundaria	Introduzca sí, en caso de que el paciente tenga un trastorno asociado estrechamente con osteoporosis. Esto incluye diabetes tipo 1 (insulinodependiente), osteogénesis imperfecta en adultos, hipertiroidismo crónico no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición crónica o malabsorción y enfermedad crónica del hígado
Alcohol, 3 o más dosis por día	Introduzca sí, en caso de que el paciente beba 3 o más dosis de alcohol por día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre países de 8-10 g de alcohol. Esto equivale a una caña de cerveza (285 ml), una copa de licor (30 ml), una copa de vino de tamaño mediano (120 ml), o 1 copa de aperitivo (60 ml)
Densidad mineral ósea (DMO)	La DMO del cuello femoral se introduce como T-score o Z-score. Se deberá dejar el campo en blanco para pacientes sin determinación de DMO. (La técnica y lugar de exploración se refiere a la absorciometría de rayos X de doble energía [DXA] en el cuello femoral. Las escalas T-score se basan en valores de referencia establecidos por la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición [NHANES por sus siglas en inglés] para mujeres de 20 a 29 años. Estos mismos valores absolutos se utilizan para los hombres. A pesar de que el modelo está basado en la DMO de cuello femoral, se considera que en mujeres la cadera total también predice de forma similar el riesgo de fractura)

Modificada de Kanis JA et al<sup>6</sup>. (Disponible en [http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool\\_SP?locationValue=4](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_SP?locationValue=4)).

Tabla 13. Factores de riesgo incluidos en la herramienta FRAX

**FRAX ajustado para TBS**

Sitio web de OMS FRAX   ¿Qué es el TBS?   Herramienta de cálculo   Referencias   Sitio web de TBS   Español

## Herramienta de cálculo

<b>País:</b>	Argentina
<b>Nombre/ID:</b>	-
<b>Edad:</b>	66
<b>Sexo:</b>	Mujer
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>):</b>	23.4

Introduzca el Trabecular Bone Score para calcular la probabilidad de fractura a diez años ajustada para TBS

**TBS de columna lumbar:**

Atención: los valores TBS solo son precisos para pacientes (mujeres y hombres) con un IMC en el rango [15 – 37 kg/m<sup>2</sup>]

<b>Probabilidad de fractura a 10 años (%) ajustada para TBS</b>	
<b>Mayor Osteoporotic Fracture:</b>	18
<b>Hip Fracture:</b>	7,2

**0000018**  
Personas con riesgo de fractura evaluadas desde el 15 de abril 2015

Figura 7. Herramienta FRAX<sup>R</sup> para el cálculo del riesgo absoluto de fractura en los siguientes 10 años ajustado por TBS

## *4. COHORTE FRODOS*

## **4. COHORTE FRODOS**

La Cohorte FRODOS (Fracturas Osteoporóticas De OSona), diseñada para el estudio de factores de riesgo de fracturas por fragilidad, fue creada entre los años 2006 y 2008. Se trata de un estudio poblacional, la selección de la muestra fue aleatorizada por municipios de residencia y no se excluyeron a participantes con tratamiento activo antiosteoporótico ni con enfermedades que pudieran afectar el metabolismo óseo<sup>53-54</sup>. Fueron invitadas 4.175 mujeres y finalmente participaron 2968 mujeres postmenopáusicas (77.7%) de entre 59-70 años en el momento del reclutamiento provenientes de la población general de la comarca de Osona (Barcelona)

El proyecto consta de una fase basal (2006-2009), y otra de seguimiento (2010-2013). En ambas fases se administró un cuestionario con los FRC del FRAX y se realizó una densitometría ósea. Los criterios de inclusión fueron cumplir con el rango de edad de 59 a 70 años y residir en la Comarca de Osona (Barcelona), y solo se excluyeron a las participantes que no pudieron completar las pruebas. De 4.175 mujeres seleccionadas aleatoriamente, 2.968 (71%) completaron la fase basal.

La información de las mujeres participantes en la cohorte incluye: una encuesta clínicoepidemiológica que recoge todas las variables FRAX, además de DXA lumbar y femoral, morfometría vertebral (MXA) y determinación basal de marcadores de recambio óseo.

Los estudios de la Cohorte FRODOS fueron financiados por el Ministerio de Sanidad, tuvieron una excelente colaboración de la asistencia primaria de

nuestra comarca y de diversos servicios del Hospital Universitario de Vic y fruto de los estudios se generaron diversas publicaciones<sup>53,54-100,101</sup>.

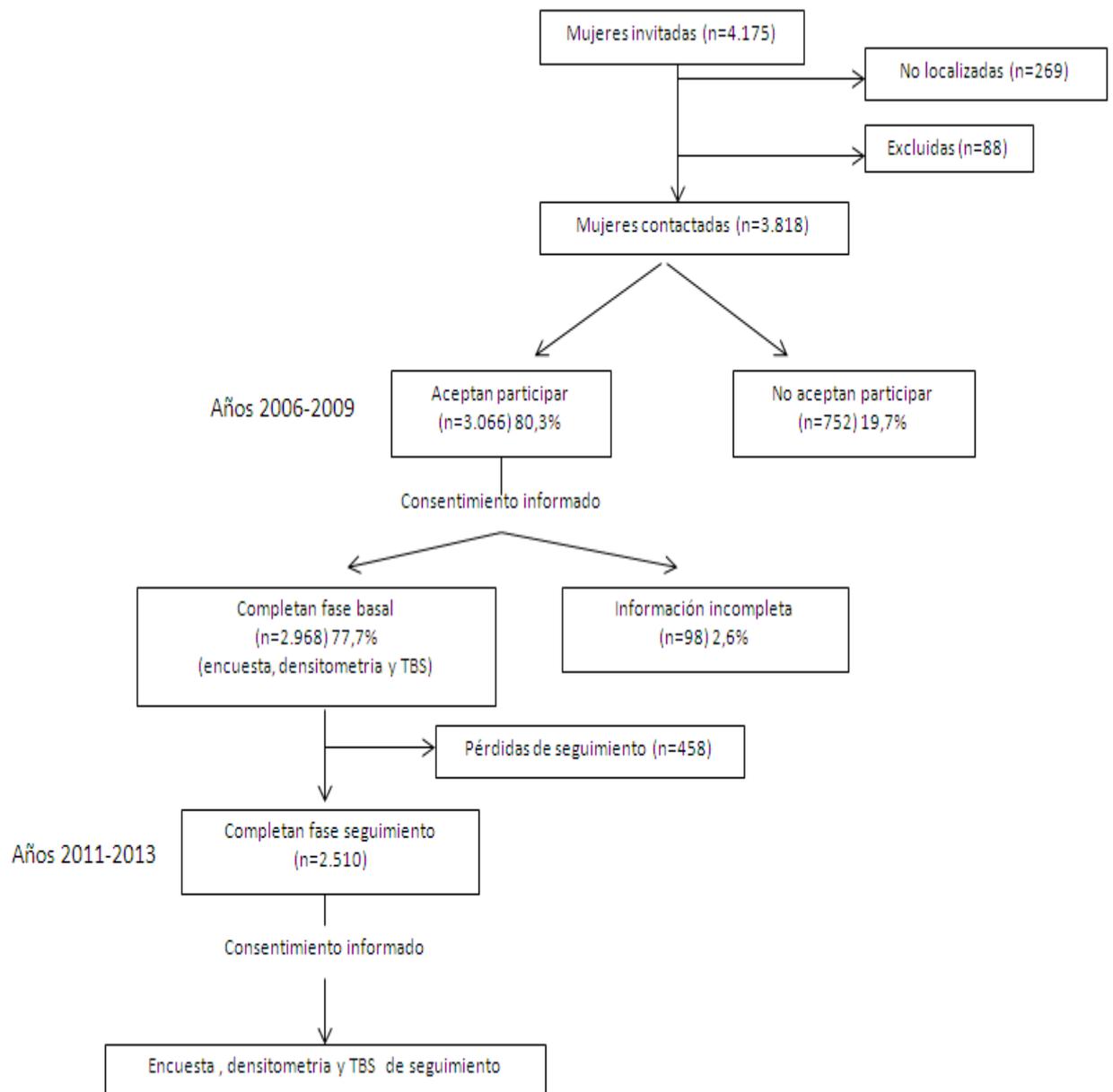


Figura 8. Imagen Esquema de la Cohorte FRODOS

		n=2510
Edad, media $\pm$ DE		65,4 $\pm$ 3,5
Edad menopausia, media $\pm$ DE		49,5 $\pm$ 5,5
IMC, media $\pm$ DE		28,5 $\pm$ 4,8
Fractura en la post menopausia		464 (18,5%)
Tratamiento con glucocorticoides		140 (5,6%)
Tratamiento con bisfosfonatos		234 (9,3%)
Prevalencia de fracturas vertebrales		106 (4,2%)
Prevalencia de deformidades vertebrales leves		498 (19,8%)
Artritis reumatoide		13 (0,5%)
Diabetes		256 (10,2%)
T-score mínimo lumbar, media $\pm$ DE		-1,316 $\pm$ 0,94
DMO	Normal	517 (20,6%)
	Osteopenia	1279 (51,0%)
	Osteoporosis	714 (28,4%)

Tabla 14. Características Basales de la Cohorte FRODOS

## *5. TRABECULAR BONE SCORE*

## **5. TRABECULAR BONE SCORE**

Es sabido que aproximadamente el 50% de las fracturas por fragilidad evidenciadas en estudios de seguimiento de cohortes suceden en personas cuya masa ósea se sitúa en la osteopenia e incluso en la normalidad<sup>66</sup>. Así pues, los resultados que proporciona la densitometría ósea no establecen con una precisión aceptable qué personas son más propicias a sufrir fracturas.

En los últimos años se han incorporado los llamados factores de riesgo clínico de fractura (edad, peso, historia de fracturas después de los 50 años, fracturas en los padres, consumo de tabaco, consumo de alcohol, tratamiento con glucocorticoides y causas secundarias de osteoporosis) para crear escalas de predicción de fracturas, asociados o no a la DMO; sin embargo su capacidad predictiva no suele superar el 70%<sup>67-68</sup>.

De todo ello se deduce que cuando se produce una fractura por fragilidad existe ya una deficiente calidad y resistencia ósea. Se ha sugerido que las alteraciones de la microarquitectura del hueso trabecular, no detectadas por la densitometría, podrían ser responsables, al menos parcialmente, de esta menor resistencia y peor calidad del tejido óseo<sup>69</sup>.

A pesar de que la DMO medida por DEXA da una información cuidadosa y mejorada con los factores de riesgo, como ya hemos comentado, la mitad de las fracturas tienen lugar en personas con una DMO no patológica. Es por esto que se tiene que tratar de identificar otros elementos que mejoren la información que da la DMO.

Existen diversas técnicas directas e indirectas para medir los parámetros de calidad/microarquitectura (biopsia ósea, TAC periférico de alta resolución, TAC volumétrico, RM, microindentación) pero ya sea por el balance negativo entre agresividad y representatividad de la muestra, por la complejidad o por ambas cosas, dichas técnicas sin dejar de ser útiles quedan limitadas a protocolos de investigación y sus resultados no son fácilmente aplicables en la práctica diaria<sup>72</sup>.

Existen nuevos métodos de imagen que pueden diferenciar el comportamiento cortical del trabecular. Entre los elementos que podrían mejorar la información que aporta la DMO, se ha descrito recientemente el “Índice trabecular óseo” (Trabecular Bone Score [TBS]) en terminología anglosajona que se ha impuesto.

El TBS es un parámetro de textura que refleja las variaciones de la escala de grises del pixelado obtenido por las imágenes DEXA<sup>70</sup>. Estas variaciones mostrarían, de manera indirecta, el estado de la microarquitectura ósea y ofrece información adicional a la densitometría convencional sobre la textura ósea<sup>70-72</sup>.

El TBS se correlaciona positivamente con el número de trabéculas y con su conectividad, y negativamente con el tamaño medio de los espacios entre trabéculas y con el índice SMI (“Índice de modelo de estructura”). Es decir que, un alto valor de TBS significa que la microarquitectura trabecular es densa y se encuentra bien conectada, con poco espacio entre ellas. Un valor bajo de TBS significa que la microarquitectura ósea es incompleta, con grandes espacios entre trabéculas<sup>71</sup>.

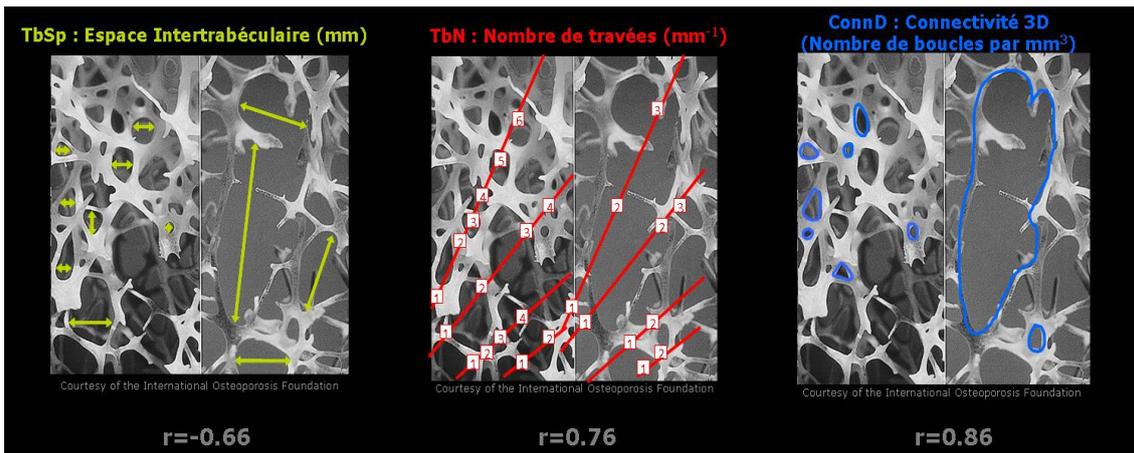


Figura 9. Imagen Correlación del TBS con parámetros de microarquitectura ósea

El TBS cuantifica las variaciones locales de píxeles de las imágenes de la densitometría de la columna lumbar y se deriva de los *variogramas* experimentales obtenidos con la gama de grises de dichas imágenes. Las imágenes de densitometría, obtenidas en 2 dimensiones, se transforman en una estructura tridimensional mediante un modelo matemático, por lo que este índice mide la textura de la imagen que se correlaciona con la determinación 3D de la estructura trabecular<sup>73</sup>. El TBS se calcula en pocos segundos a partir de las imágenes de la DXA, mediante un *software* específico instalado en el propio densitómetro. Una de las grandes ventajas de esta técnica radica en la posibilidad de realizar mediciones a partir de imágenes almacenadas en la memoria del densitómetro, por lo que no es necesario volver a repetir el estudio densitométrico.

Todo y que la mayoría de los autores consideran la necesidad de llevar a cabo estudios poblacionales más amplios para conocer los valores óptimos de TBS a distintas edades y en ambo sexos; se han propuesto unos valores de normalidad en las mujeres posmenopáusicas.

Se considera que un TBS igual o mayor de 1,350 es normal; entre 1,200 y 1,350 la microarquitectura estaría degradada parcialmente, y por debajo de 1,200 consideraríamos ya una degradación manifiesta<sup>74</sup>.

Patrón Microarquitectura ósea	TBS	T-score TBS
Normal	$\geq 1.350$	$> -0,4$
Parcialmente degradada	$< 1.350$ y $\geq 1.200$	$\leq -0,4$ y $\geq -2.25$
Significativamente degradada	$< 1.200$	$< -2.25$

Tabla 15. Valores TBS

El TBS, al igual que la DMO, se reduce con la edad y, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, se ha asociado de forma discreta pero significativa con el desarrollo de fracturas<sup>75-76</sup>. En diversos estudios transversales llevados a cabo en mujeres se ha observado también que el TBS se correlaciona inversamente con el IMC<sup>73</sup> muy probablemente en relación con el efecto de los tejidos blandos sobre la calidad de la imagen densitométrica utilizada para calcular el TBS. Por lo que se recomienda no utilizar esta técnica en IMC mayores de 37<sup>73</sup>. Este índice es también menor en mujeres postmenopáusicas con antecedentes de fracturas osteoporóticas que en las que no presentan fracturas, con independencia de la DMO que tenga en la columna<sup>77</sup>.

Así mismo, en trastornos que alteran relativamente poco la DMO, pero que se asocian a un mayor riesgo de fractura, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>72</sup>, el tratamiento con glucocorticoides<sup>78</sup>, artritis reumatoide, hiperparatiroidismo

primario o la insuficiencia renal crónica, se ha sugerido que el TBS mejoraría la identificación de los pacientes con riesgo de fractura.

En estudios prospectivos se ha objetivado que el TBS predice el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas. En el estudio Manitoba que incluyó 30.000 mujeres, en aquellas que sufrieron una fractura vertebral o de cadera durante el seguimiento se objetivó un menor TBS y una menor masa ósea basal que las mujeres que no las sufrieron<sup>79</sup>. También observaron que el TBS estaba asociado con muchos de los factores de riesgo de fractura incorporados a la herramienta FRAX de la OMS como el consumo de alcohol, antecedentes de fracturas por fragilidad, presencia de artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el uso de glucocorticoides. Estos mismos autores también comprobaron posteriormente que tras ajustar por los factores de riesgo incluidos en el FRAX el TBS se comportaba como un factor de riesgo independiente de fractura<sup>80-86</sup>.

En cohortes como la OFELY<sup>82</sup> o la OPUS (European centers of the Osteoporosis and Ultrasound Studies)<sup>83</sup> han observado que la combinación de DMO y TBS mejora notablemente la predicción del riesgo de fractura, lo que ha llevado a la incorporación de la determinación del TBS a los factores que utiliza la herramienta FRAX para calcular el riesgo de fractura osteoporótica, pudiendo mejorar, al parecer la capacidad predictiva<sup>81</sup>.

Otro aspecto que también está siendo valorado es el comportamiento del TBS en respuesta al tratamiento de la osteoporosis. En la mayoría de estudios se ha observado que los cambios sobre el TBS propiciados por el tratamiento antirresortivo son menores que los que se observan en la DMO lumbar y estos

cambios se asocian ligeramente con los de la DMO. Por lo que no se recomienda el TBS en la monitorización de la respuesta al tratamiento de la osteoporosis<sup>77-84</sup>.

Por tanto, el valor agregado del TBS respecto a la DMO para la evaluación del riesgo de fracturas ha sido documentado en estudios transversales, prospectivos y longitudinales. De hecho, se ha hallado que el TBS: 1) en mujeres postmenopáusicas con fractura osteoporótica previa presenta valores más bajos frente a los que no las tienen; 2) el TBS es complementario a la DMO de tal forma que la suma de las dos técnicas discriminaría mejor que cada una por separado la predicción de fracturas tanto vertebrales como periféricas; 3) el TBS en mujeres con fracturas por fragilidad puede ser “patológico” incluso en presencia de osteopenia o normalidad de la DMO<sup>70-71</sup>; 4) predice fracturas en forma prospectiva, tal como lo hace la DMO; 5) rescata alrededor de 1/3 de las fracturas clasificadas de manera errónea según la definición de DMO de la OMS para osteoporosis aislada; 6) se comporta de manera diferente de acuerdo con el tipo de terapia ósea implementada<sup>85</sup>.

Las primeras publicaciones que describen la técnica y su uso clínico datan de 2009-2010, pero no es hasta 2013 donde se objetiva un incremento de publicaciones en relación a esta nueva aplicación.

## **PRIMER TRABAJO VINCULADO A LA TESIS**

# **6.UTILIDAD DEL TRABECULAR BONE**

## **SCORE EN LA VALORACIÓN DEL RIESGO**

### **DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA**

#### 6.1. INTRODUCCIÓN

Aunque se han publicado algunos estudios clínicos españoles sobre la utilidad del TBS<sup>76,86-87</sup>, no existen estudios poblacionales sobre los valores de TBS en mujeres posmenopáusicas en nuestro país. Por lo que el objetivo de este estudio ha sido analizar los valores de TBS en una cohorte poblacional de mujeres posmenopáusicas (Cohorte FRODOS), creada para el estudio de riesgo de fractura osteoporótica, y relacionarlos con las características clínicas, valores de DMO y antecedentes de fracturas en este grupo de población.

#### 6.2. MATERIAL Y MÉTODOS

La cohorte FRODOS fue diseñada para el estudio de los factores de riesgo de fracturas por fragilidad en mujeres posmenopáusicas de la comarca de Osona. Consta de una Cohorte basal reclutada entre los años 2006 -2009 (2.968 mujeres de entre 59 y 70 años) y otra de seguimiento entre 2011 y 2013 (2.510 mujeres). Analizamos varios parámetros clínicos y densitométricos de las 2.510 participantes que completaron el periodo de seguimiento. De estas 2.510 participantes para el cálculo del TBS excluimos 253 participantes que tenían una IMC>35, debido a la falta de validación del TBS para este subgrupo de

población<sup>72</sup>, con lo que mantuvimos una población de estudio de 2.257 participantes.

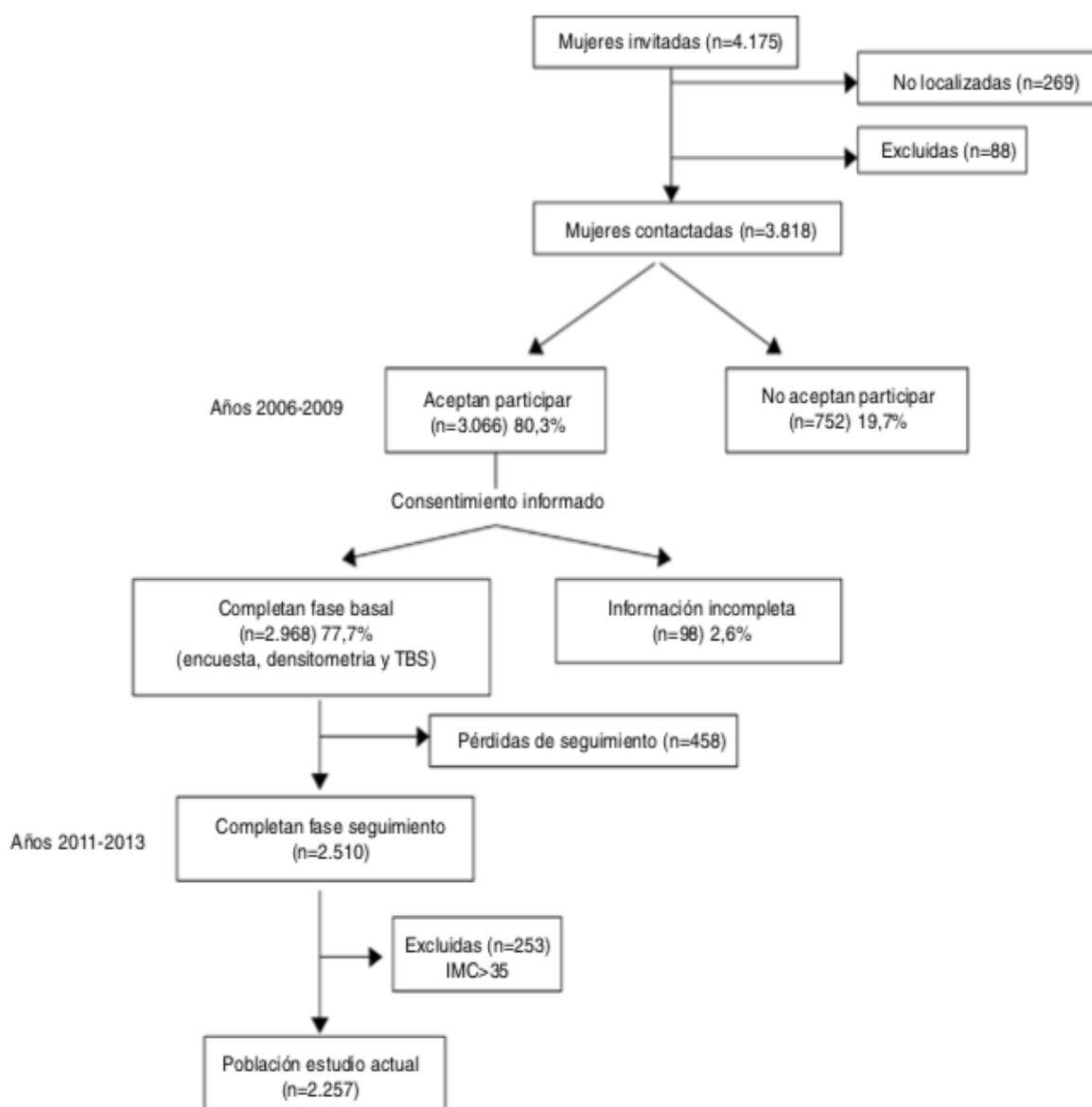


Figura 10. Imagen Esquema de la Cohorte FRODOS 2

Los principales parámetros analizados fueron: encuesta clínico-epidemiológica sobre factores de riesgo de osteoporosis y antecedentes de fracturas durante la posmenopausia, datos antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal),

densitometría ósea en columna lumbar y fémur, y prevalencia de fracturas vertebrales mediante morfometría<sup>54</sup>. Se añadió específicamente la variable “fracturas por fragilidad” que incluyó a las mujeres que refirieron en la encuesta inicial antecedentes de fracturas en la posmenopausia y a aquellas con fracturas vertebrales encontradas en el estudio basal mediante morfometría vertebral DEXA.

	n = 2.257
<i>Edad (años)</i>	65,4 ± 3,6
<i>Peso (kg)</i>	66,7 ± 9,4
<i>Altura (cm)</i>	155,74 ± 6,1
<i>Fractura en la posmenopausia</i>	430 (19,1%)
<i>Prevalencia de fracturas vertebrales</i>	90 (4,0%)
<i>Fracturas por fragilidad*</i>	482 (21,4%)
<i>Tratamiento con glucocorticoides</i>	121 (5,4%)
<i>Diabetes</i>	199 (8,8%)
<i>DMO lumbar (g/cm<sup>2</sup>)</i>	0,990 ± 0,16
<i>Escala T columna lumbar</i>	-1,591 ± 1,35
<b>DMO</b>	<b>425 (18,8%)</b>
Osteopenia	1158 (51,3%)
Osteoporosis	674 (29,9%)

Los valores se expresan como media ± DE.  
 DMO: densidad mineral ósea.  
 \* 430 mujeres con fracturas en la posmenopausia, 90 mujeres con prevalencia de fracturas vertebrales de las cuales 38(1,7%) son casos de fracturas coincidentes.

Tabla 16. Características basales de la población estudiada

### Evaluación del Trabecular Bone Score

Para la evaluación del TBS se aplicó el software “TBS iNsight Clínica Data analyzer” sobre las imágenes DEXA basales y se calculó el valor medio de TBS

en L1-L4. Los valores de TBS (expresados en unidades arbitrarias) se agruparon en tres categorías: TBS >1,310: microarquitectura normal; TBS entre 1,230 y 1,310: microarquitectura parcialmente deteriorada; y TBS < 1,230: microarquitectura degradada<sup>56</sup>.

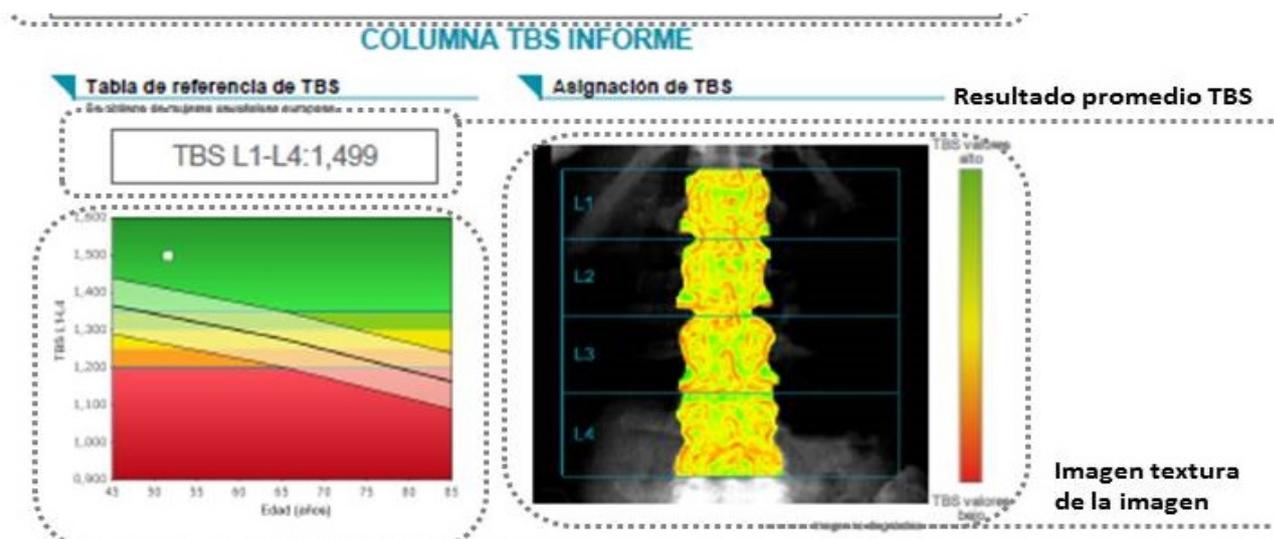


Figura 11. Imagen Ejemplo Informe TBS

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas, valores densitométricos, valores morfométricos y valores de TBS. Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar (DE) y para las cualitativas se calculó las frecuencias y los porcentajes.

Se realizaron diferentes análisis bivalente y multivariantes:

- Para identificar los factores asociados al TBS (cuantitativo): Se utilizó la t-Student o ANOVA y regresiones lineales univariantes para analizar la relación

entre el valor de TBS y las variables categóricas mientras que para analizar la relación entre el valor de TBS y las variables cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y regresiones lineales univariantes. Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple con todos los factores asociados en el modelo univariante.

- Para identificar los factores asociados al TBS (cualitativo): Se utilizó la  $\chi^2$  cuando el factor a estudiar es cualitativo o la prueba t de Student cuando el factor es cuantitativo. Se realizó una regresión logística univariada y con los factores asociados univariados se realizó una regresión logística multivariante. En estos análisis de regresión logística se calcularon los odds ratios (ORs) con un intervalo de confianza del 95%.

- Para identificar los factores de riesgo asociados a las mujeres con DM2: Se utilizó la  $\chi^2$  cuando el factor a estudiar es cualitativo o la prueba t de Student cuando el factor es cuantitativo. Se realizó una regresión logística univariada y con los factores asociados univariados se realizó una regresión logística multivariante. En estos análisis de regresión logística se calcularon los odds ratios (ORs) con un intervalo de confianza del 95%.

El nivel de significación estadístico utilizado fue del 5% bilateral.

El análisis de los datos se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics v27.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### 6.3. RESULTADOS

En la Tabla 16 se muestran las características de las 2.257 mujeres que se incluyeron en el estudio. El 18,8% tenían valores normales de DMO, el 51,3% osteopenia y el 29,9% osteoporosis. Cabe destacar también que el 8,8% tenían DM2 y el 5,4% recibían tratamiento con Glucocorticoides.

El 19,1% de las mujeres (n=430) tenían antecedentes de fracturas en la posmenopausia y el 4% (n=90) fracturas vertebrales prevalentes en el estudio morfométrico (analizadas mediante DEXA). Además, el 1,7% (n=38) de las participantes presentaron ambos tipos de fracturas, por lo que finalmente 482 mujeres padecían fracturas por fragilidad.

El valor medio del TBS fue de  $1,203 \pm 0,121$ . El 18,2% de las participantes tenían valores normales, el 26,5% valores de microarquitectura parcialmente deteriorada y el 55,3% valores de microarquitectura degradada

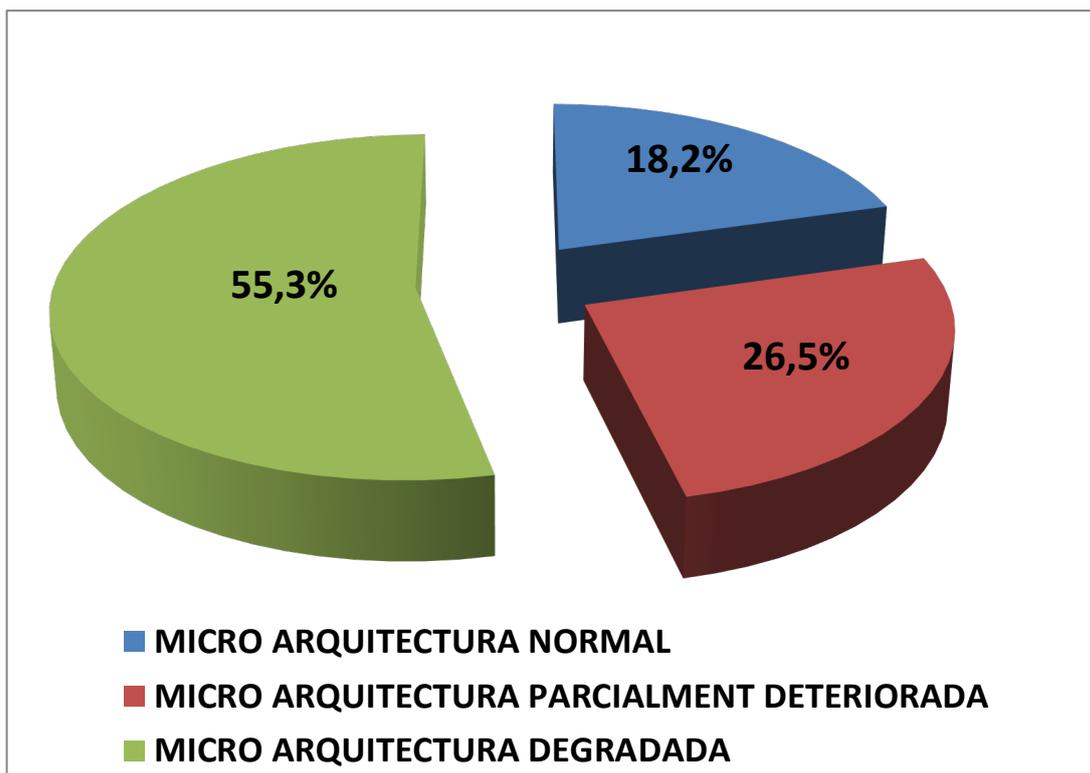


Figura 12. Distribución valores TBS

En las mujeres con osteoporosis el TBS fue de  $1,157 \pm 0,12$  en aquellas con osteopenia de  $1,213 \pm 0,12$ , y en las mujeres con normalidad densitométrica de  $1,245 \pm 0,12$  ( $p < 0,001$ ). Además, el 71% de las mujeres con osteoporosis densitométrica tenían una microarquitectura degradada, un hallazgo que se observó en el 51% de mujeres con osteopenia y en el 42,1% de aquellas con DMO normal (Figura 13)

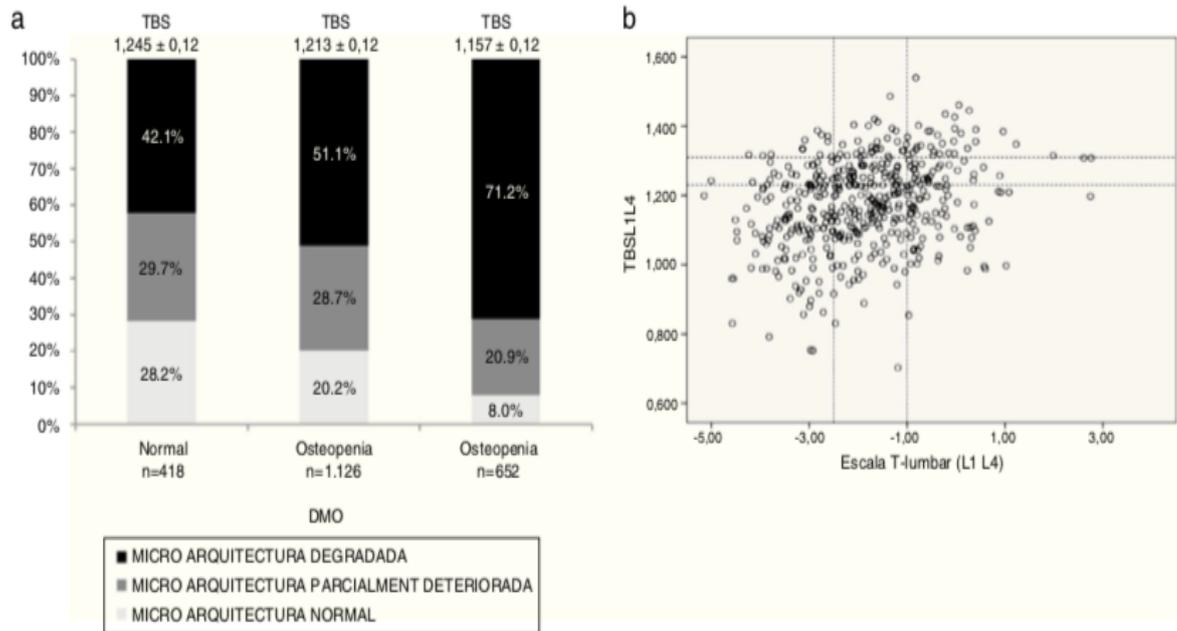


Figura 13. TBS y DMO. a) TBS según categorías densitométricas. b) Correlación entre TBS y escala T lumbar en mujeres con fracturas por fragilidad

Las mujeres con DM2 y/o las que recibían tratamiento con glucocorticoides tenían valores de TBS significativamente menores que el resto de participantes ( $p < 0,001$ ). Del mismo modo, las mujeres con fracturas por fragilidad ( $n = 482$ ) presentaban valores significativamente más bajos de TBS que aquellas sin fracturas. Asimismo, la mayoría de mujeres con fracturas por fragilidad (64,3%) tenían un TBS degradado, mientras que solo un 18,1% de mujeres con TBS normal presentaron antecedentes de dichas fracturas. Este hallazgo fue todavía más frecuente cuando se analizaron las mujeres con fracturas por fragilidad y presencia concomitante de TBS degradado y osteoporosis u osteopenia. Así, mientras solo un 3,2% de las mujeres con fracturas por fragilidad tenían de forma concomitante un TBS y una densitometría ósea normal, el 58,3% de aquellas con fracturas tenían un TBS degradado asociado a la presencia de osteoporosis u osteopenia (figura 13).

Se observó una relación lineal directa ( $\beta+0,196$ : IC 95% 0,166-0,266) entre los valores de TBS y la DMO. La relación entre el TBS y las variables edad, altura y peso fue inversa: a mayor edad, altura y peso menor fue el valor de TBS.

En el análisis de regresión lineal univariante los factores asociados al TBS fueron: la edad, altura, peso, DMO, escala T lumbar, uso de glucocorticoides, DM2, antecedentes de fractura en la posmenopausia, prevalencia de fracturas vertebrales y fracturas por fragilidad.

En el análisis de regresión lineal múltiple la mayoría de los factores de riesgo identificados en el análisis univariante mantuvieron su significación, excepto la DMO lumbar expresada en g/cm<sup>2</sup>, las fracturas vertebrales prevalentes y las fracturas en la posmenopausia consideradas de forma aislada.

#### 6.4. CONCLUSIONES

- En la Cohorte FRODOS integrada por mujeres de entre 59 y 70 años, los valores de TBS mayoritariamente se ubican en la categoría de microarquitectura degradada, en relación con el envejecimiento y la disminución de la DMO.
- Los valores de TBS bajos fueron más frecuentes en las participantes con antecedentes de fractura, los que habían recibido tratamiento con glucocorticoides o tenían una DM2.
- Estos resultados, que coinciden con otros trabajos publicados recientemente, sugieren que este índice puede ser una herramienta útil en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica.

# SEGUNDO TRABAJO VINCULADO A LA TESIS

## **7. TBS EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS**

### **TIPO 2 EN LA COHORTE FRODOS**

#### 7.1 INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que comporta un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad por complicaciones macrovasculares y microvasculares.

Cada vez hay más pruebas de que el esqueleto es un órgano diana importante en pacientes con DM. Las fracturas por fragilidad se reconocen cada vez más como una complicación de la Diabetes tipo 1 y 2, con un riesgo de fractura que aumenta con la duración de la enfermedad<sup>106-110</sup> y el control glucémico deficiente<sup>96</sup>.

En relación a la salud ósea de los pacientes con DM, un inconveniente reconocido de la DXA es su capacidad limitada para valorar el riesgo de fractura, ya que los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen niveles de BMD normales o más altos en comparación con los no diabéticos.

Aún se desconoce como identificar que pacientes con DM tienen un mayor riesgo ya que no está claro por que aumenta la fragilidad ósea cuando la DMO es normal. La patogenia no se conoce bien pero parecen estar implicados diversos factores<sup>103</sup> (déficits de insulina y factores de crecimiento, depósitos de hemogloblina glucosilada en la matriz de colágeno óseo...). La evidencia disponible sugiere que el compromiso de la calidad ósea podría ser la causa de las fracturas por fragilidad en pacientes con DM así como alteraciones en la

remodelación ósea, el aumento de la porosidad cortical y la disminución de las propiedades del material óseo.

Estudios in vivo y ex vivo han demostrado el efecto anabólico de la insulina sobre los osteoblastos por lo que la hiperinsulinemia en pacientes con DM podría explicar los niveles elevados de DMO; además los niveles de esclerostina son más altos entre los DM y se asocian positivamente con la DMO.

Hay que hacer referencia también a los fármacos utilizados para tratar a los pacientes con DM que han demostrado tener un efecto variable en el esqueleto.

Estudios observacionales han informado de un mayor riesgo de fractura en pacientes que toman insulina en parte a un efecto indirecto por las caídas producidas por las hipoglucemias. Por otro lado, los pacientes que toman insulina padecen diabetes durante más tiempo y/o tienen un peor control glucémico lo que les conlleva a poder presentar las complicaciones relacionadas con la enfermedad (retinopatía, neuropatía...) que podrían contribuir al riesgo de caídas y fracturas.

Estudios in vitro han demostrado un efecto positivo de la metformina sobre la expresión de RUNX2<sup>97</sup> que ha demostrado que mejora la formación ósea, lo que lo convierte en un fármaco seguro en estos pacientes<sup>97</sup>.

En cuanto a las Sulfonilureas no se ha demostrado un efecto directo sobre el hueso pero si un aumento del riesgo de fractura en los pacientes tratados con éste fármaco debido, probablemente, al alto riesgo de hipoglicemias que asocian estos fármacos que hacen aumentar el riesgo de caídas, y por tanto el riesgo de fracturas<sup>98</sup>.

Varios estudios in vitro y ensayos clínicos han demostrado que tanto el tratamiento con rosiglitazona como con pioglitazona causan pérdida ósea<sup>99</sup>.

Por último, fármacos nuevos como los DPP4 y los GLP-1 tienen un perfil óseo seguro probablemente debido al efecto positivo del GLP-1 en la formación ósea y el bajo riesgo de hipoglicemias<sup>99</sup>.

FACTORES DE RIESGO COMUNES
FRAX
DMO Baja
Caídas recurrentes
FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS DE LA ENFERMEDAD
Duración de la Diabetes > 5 años
Medicamentos para la Diabetes
HbA1c > 7%
Complicaciones microvasculares: neuropatía periférica y autonómica, retinopatía, nefropatía

Tabla 17. Factores de Riesgo de Fractura en la Diabetes

El riesgo de osteoporosis y fracturas en sujetos con Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es poco conocido debido a que hay muchos factores que influyen en la salud ósea en pacientes con DM1<sup>131</sup>.

Un gran número de estudios, aunque no todos, han demostrado que la DMO disminuye en personas con DM1<sup>123-134</sup>. Sin embargo, los estudios han informado que la DM1 se asocia con un riesgo de fracturas de dos a seis veces mayor, especialmente en la fractura de cadera<sup>135-136</sup>. Un metanálisis de Shah et al<sup>104</sup> reveló que la DM1 se asocia a un riesgo tres veces mayor de cualquier tipo de

fractura, y el riesgo relativo de fractura de cadera y fractura de columna fue de 3,7 veces y 2,86 veces mayor en la DM1, respectivamente. También concluyeron que el riesgo de fractura de cadera era cinco veces mayor en mujeres con DM1 y cuatro veces mayor en hombres con DM1. Webber et al. mostró que el aumento del riesgo de fracturas se extendía a lo largo de la vida, con una incidencia de fractura de cadera de 10 a 15 años antes en pacientes con DM1 que en aquellos sin<sup>105</sup>. Incluso se ha informado que el riesgo de fractura en personas con DM1 es mayor después del ajuste por múltiples variables como la edad, el sexo, la duración de la diabetes y sus complicaciones<sup>126-128-135</sup>.

Debido al mejor control glucémico y disminución de las complicaciones agudas y a largo plazo en estos pacientes la supervivencia y a la esperanza de vida han mejorado para los pacientes con DM1 con lo que se ha conseguido que más personas con DM1 lleguen a edades más tardías exponiéndose al riesgo de sufrir fracturas por osteoporosis.

Los estudios han demostrado que la DMO es menor en niños y adolescentes con DM1<sup>123-124-130</sup>. La acumulación inadecuada de masa ósea puede dar lugar a osteoporosis en etapas posteriores de la vida<sup>132</sup> y puede ser una de las razones del mayor riesgo de fractura en sujetos con DM1. En algunos estudios, el control glucémico deficiente y la duración más prolongada de la diabetes se ha asociado con una DMO baja y un mayor riesgo de fractura en sujetos con DM1<sup>128-129</sup>, pero no en otros estudios<sup>125-126-127</sup>.

Los estudios han encontrado que el riesgo de fractura es mayor en pacientes con DM1 en comparación con DM2<sup>108-126</sup>. Al comparar el riesgo de fracturas en la DM1 con la DM2, Vetergaard informó una razón de probabilidad (OR) para la

fractura de cadera de 1,38 en la DM2 en comparación con 1,70 en la DM1. Una posible hipótesis puede ser que las personas con DM2 tiene niveles más altos de insulina como resultado de la resistencia a la insulina, y por lo tanto, tiene una DMO más alta, mientras que los DM1 tienen deficiencia de insulina<sup>131</sup>. Recientemente se ha demostrado que la insulina aumenta la densidad y la fuerza ósea a través de un efecto directo o indirecto sobre la formación ósea y, por lo tanto, actúa como agente anabólico para el hueso<sup>133</sup>.

La mayoría de estudios han demostrado que las personas con DM1 tienen una menor DMO en comparación con sujetos sanos<sup>117</sup>, a diferencia de las personas con DM2 que generalmente asocian una DMO más alta<sup>107-108-109-116</sup>.

Un metanálisis de 2007<sup>108</sup> no reveló una asociación clara entre el riesgo de fractura y el control glucémico. Sin embargo, estudios observacionales y de asociación recientes informaron un mayor riesgo de fractura con un peor control metabólico definido por niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c)  $\geq 7\%$ .

También se ha demostrado que la diabetes predice un mayor riesgo de mortalidad posterior a la fractura entre pacientes con fracturas de cadera<sup>114-115</sup>.

Cada vez hay más pruebas que respaldan una asociación entre la DM2 y un mayor riesgo de fractura a pesar de que las personas con DM2 tiene una alta DMO<sup>137-138</sup>. Podemos hacer referencia al Estudio de Rotterdam donde Liefde et al<sup>139</sup> demostraron que las personas con DM2 tenían una 69% más riesgo de fracturas que las personas sin diabetes a pesar de tener una DMO más alta en cuello femoral y columna lumbar. Estos datos sugieren que otros mecanismos, que no se reflejan en la DMO, puedan estar detrás del mayor riesgo de fractura

observado en pacientes con DM2, y por tanto, la medición de la DMO no refleja la tendencia real de los pacientes con DM2 a desarrollar fragilidad. En este estudio también indican que los efectos perjudiciales de los niveles de glucosa persistentemente elevados en el hueso deben sumarse a las complicaciones ya conocidas de la diabetes mal controlada como la retinopatía, la nefropatía y la enfermedad micro y macrovascular. Se ha valorado también en algunos estudios que las alteraciones microvasculares óseas son más destacadas entre los diabéticos con complicaciones microvasculares<sup>116</sup>, especialmente nefropatía<sup>128</sup>.

Diversos trabajos resumidos en una revisión realizada por la SEIOMM<sup>145</sup>, muestran que las mujeres postmenopáusicas con DM2 presentan valores de TBS significativamente más bajos que la población no diabética y alguno de ellos han comunicado que el TBS aporta más información que la DMO en este grupo de pacientes. Por otro lado, aunque se ha sugerido que el mal control metabólico (tiempo de evolución de la DM2, la edad, la HbAc1 y las complicaciones macro y microvasculares) podrían explicar la repercusión en forma de una mayor fragilidad ósea y por ende en un menor TBS, existen pocos trabajos sobre el tema y menos en nuestro ámbito.

Previamente nuestro grupo había publicado que los valores de TBS en estas participantes eran menores que en la población no diabética, sin diferencias entre las que recibían o no tratamiento con bifosfonatos.

Se ha demostrado que la herramienta de evaluación del riesgo de fractura (FRAX) subestima el riesgo de fractura osteoporótica en personas con DM por lo que se ha propuesto que se considere la inclusión de la DM como factor de riesgo en iteraciones futuras del FRAX<sup>121</sup>. Se ha propuesto que el ajuste de TBS

a FRAX puede detectar parte del riesgo de fractura asociado con DM2<sup>122</sup>, por lo que el TBS y la FRAX ajustada por TBS podrían ser herramientas suplementarias para discriminar fracturas osteoporóticas en DM2.

Así pues para profundizar en estos hallazgos se realizó el presente trabajo dentro de la cohorte FRODOS.

## 7.2. OBJETIVOS

- 1- Analizar los valores de DMO, TBS y las características clínicas y epidemiológicas en las participantes con DM2.
- 2- Describir las características asociadas a la incidencia de fracturas osteoporóticas (FO) en estas participantes.
- 3- Valorar si un peor control metabólico se asocia a menores valores de TBS.

### 7.3. MATERIALY MÉTODOS

Se analizaron mediante revisión de las historias clínicas tanto hospitalarias como de atención primaria los datos de 276 participantes con DM2 de las 2257 mujeres de la Cohorte FRODOS (12,2% de la cohorte). Se consideró como diabéticas aquellas pacientes en las que tenían diagnóstico confirmado en su historia clínica hospitalaria o de atención primaria; o que constase una Hb glicada patológica (Hb glicada > 6,5%) o ambas cosas.

A los 4,21 años de seguimiento identificamos las FO incidentes. Sobre la Densitometría basal (L1-L4) se calculó el TBS. Mediante un análisis descriptivo y un modelo de regresión lineal simple y múltiple se describen los factores clínicos: edad, IMC, tipo de tratamiento [antidiabéticos orales (ADO), insulina], tiempo de evolución y complicaciones de la DM2 [retinopatía, vasculopatía, neuropatía] y analíticos (hemoglobina glicosilada-HbA1c) y su asociación a un menor TBS.

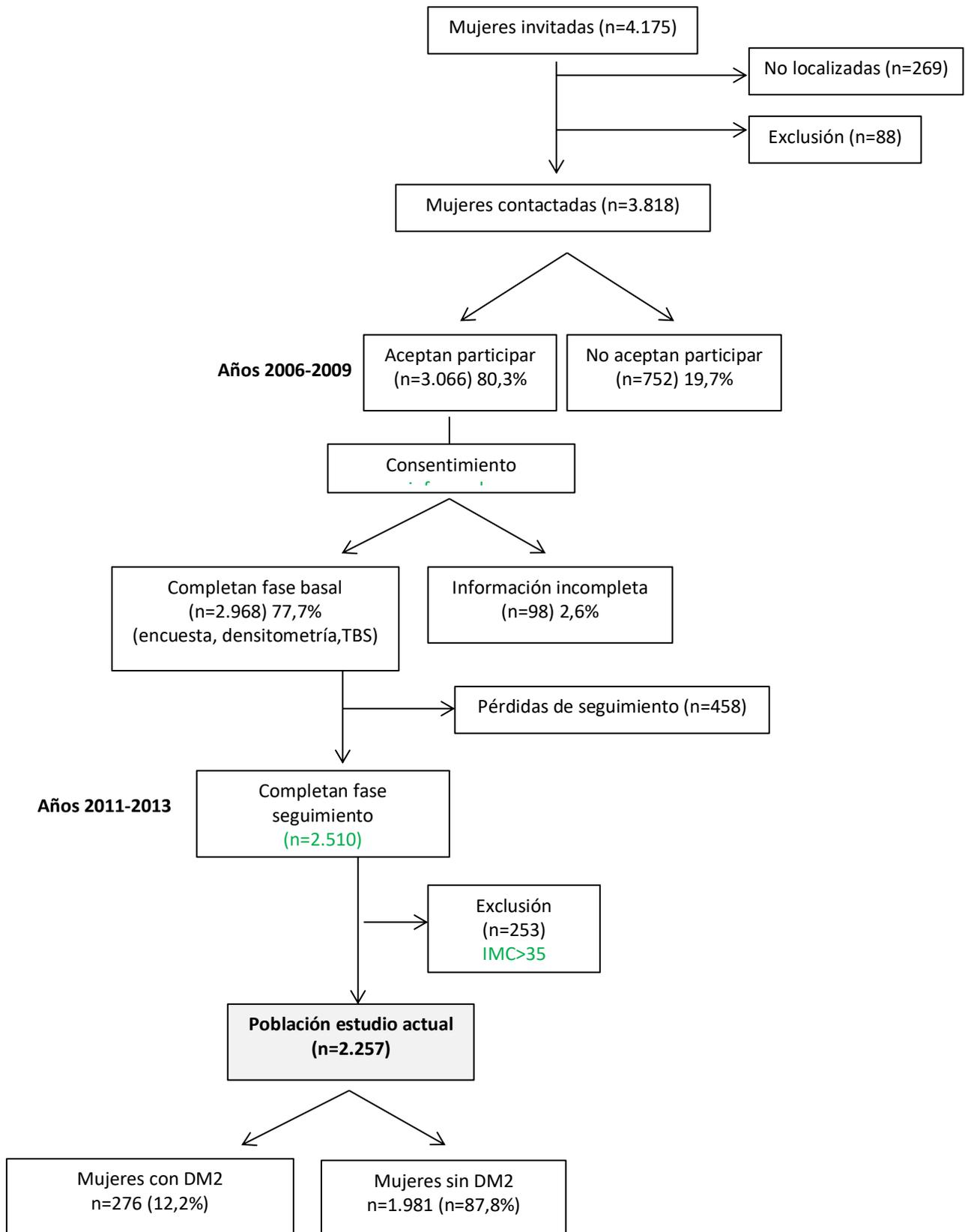


Figura 14. Esquema pacientes DM2 Cohorte FRODOS 3

## 7.4. RESULTADOS

**OBJETIVO 1:** *Analizar los valores de DMO, TBS y las características clínicas y epidemiológicas en las participantes con DM2.*

La Figura 15 nos muestra que el 82% de las pacientes diabéticas (n=227) estaban realizando algún tipo de tratamiento para su diabetes y de estas 227 participantes el 19,4% recibían tratamiento con Insulina+ADO.

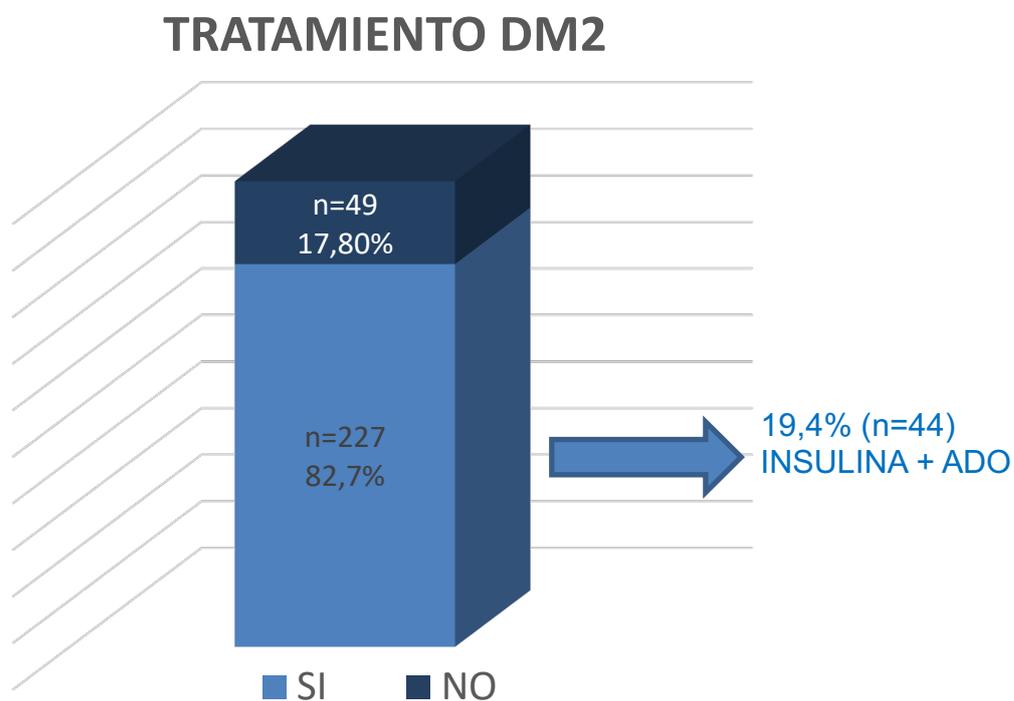


Figura 15. Tratamiento de las mujeres con DM2

La Tabla 18 muestra las principales características de las pacientes con DM2 en comparación con las mujeres sin esta patología. La Edad media fue de 65,4 +/- 3,5 años sin diferencias entre las participantes con o sin DM2. El IMC fue significativamente más alto entre las pacientes con DM2. Los valores de TBS en las mujeres con DM2 fueron menores: 1,147 +/- 0,13 frente a 1,211 +/- 0,12 en las mujeres sin DM2 ( $p < 0,001$ ). La DMO fue más alta en las pacientes con DM2 tanto en los valores lineales como categorizados como normales, osteopenia y osteoporosis ( $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias en la incidencia de fracturas. El uso de bifosfonatos fue discreta pero significativamente mayor en las mujeres con DM2.

		<b>MUJERES CON DM2</b>	<b>MUJERES SIN DM2</b>	<b>p</b>
		<b>n=276</b>	<b>n=1981</b>	
Edad (años) <sup>a</sup>		66,0 ± 3,6	65,3 ± 3,6	<b>0,004</b>
IMC <sup>a</sup>		29,2 ± 3,2	27,3 ± 3,6	<b>&lt;0,001</b>
Fractura en la postmenopausia		47 (17,0%)	383 (19,3%)	0,361
Prevalencia de fracturas vertebrales		5 (1,8%)	85 (4,3%)	<b>0,049</b>
Fracturas por fragilidad*		49 (17,8%)	433 (21,9%)	0,119
Tratamiento con glucocorticoides		20 (7,2%)	101 (5,1%)	0,138
DMO lumbar (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>		-1,236 ± 1,48	-1,714 ± 1,35	<b>&lt;0,001</b>
DMO femoral (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>		-1,151 ± 0,97	-1,382 ± 0,90	<b>&lt;0,001</b>
DMO mínimo (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>		-1,650 ± 1,12	-1,992 ± 1,10	<b>&lt;0,001</b>
DMO	Normal	77 (27,9%)	348 (17,6%)	<b>&lt;0,001</b>
	Osteopenia	135 (48,9%)	1023 (51,6%)	
	Osteoporosis	64 (23,2%)	610 (30,8%)	
TBS medio		1,147 ± 0,13	1,211 ± 0,12	<b>&lt;0,001</b>
Incidencia FV		23 (8,3%)	124 (6,3%)	0,203
Incidencia FOP		24 (8,7%)	169 (8,5%)	0,927
Incidencia FV + FOP		41 (14,9%)	231 (11,7%)	0,127
Tratamiento bifosfonatos		44 (15,9%)	435 (22,0%)	<b>0,022</b>

Tabla 18. Comparativa de las variables clínicas y densitométricas de las mujeres con y sin DM de la Cohorte FRODOS.

**OBJETIVO 2:** Describir las características asociadas a la incidencia de fracturas osteoporóticas (FO) en estas participantes.

En relación a la incidencia de fracturas, en la tabla 19 se comparan las características entre las pacientes con DM2 que sufrieron fracturas durante el seguimiento frente a aquellas con DM2 que no habían sufrido fracturas. El 8,7% presentaron FO incidente durante el seguimiento (n=24). No existieron diferencias en la mayoría de características excepto en los menores valores de TBS  $1,076 \pm 0,13$  vs  $1,154 \pm 0,13$  ( $p=0,005$ ) en las personas fracturadas. Las mujeres fracturadas tenían también un T-score mínimo más bajo  $-1,830 \pm 0,95$  vs  $-1,178 \pm 1,50$  en no fracturadas.

		<b>FOP incidente 8,7% (n=24)</b>	<b>No FOP 91,3% (n=252)</b>	<b>P</b>
Edad , media $\pm$ DE		66,4 $\pm$ 3,7	65,9 $\pm$ 3,6	0,527
IMC, media $\pm$ DE		29,8 $\pm$ 2,4	29,2 $\pm$ 3,3	0,333
Hemoglobina glicada, media $\pm$ DE		7,95 $\pm$ 1,1	7,74 $\pm$ 1,1	0,377
Mín T-score, media $\pm$ DE		-1,830 $\pm$ 0,95	-1,178 $\pm$ 1,50	<b>0,038</b>
TBS, media $\pm$ DE		1,076 $\pm$ 0,13	1,154 $\pm$ 0,13	<b>0,005</b>
Antecedentes de FO	No	17 (7,4%)	212 (92,6%)	0,149
	Si	7 (14,9%)	40 (85,1%)	
Insulina + ADO	No	20 (8,6%)	212 (91,4%)	1,000
	Si	4 (9,1%)	40 (90,9%)	

Tabla 19. Comparativa entre las participantes con DM2 con y sin fractura incidente de la Cohorte FRODOS.

	OR (IC. 95%) Univariante	p	OR (IC. 95%) Multivariante	P
Min T-score	0,708 (0,509; 0,983)	<b>0,039</b>		
TBS*	0,959 (0,930; 0,998)	<b>0,006</b>	0,959 (0,930; 0,998)	<b>0,006</b>

Tabla 20. Análisis Univariante y multivariante. Factores asociados a la Incidencia de FO.

En el análisis de regresión logística univariante los factores asociados a la incidencia de FO fueron el mínimo T-Score y el TBS. Al realizar el modelo multivariante únicamente el TBS mantuvo su significación (*Tabla 20*)

El OR del T-Score está calculado en base a unidades, mientras que el TBS

está calculado por variaciones de 0'01 ya que el valor de TBS oscila entre valores arbitrarios de 0,79 y 1,73. Por cada 0,01 aumento de TBS la probabilidad de incidencia de FO disminuye en 1,5%.

Y por último, en la Tabla 21 que compara las principales variables asociadas a la incidencia de fracturas en población diabética y no diabética se evidencia que no existen diferencias excepto en que el IMC fue más elevado entre las pacientes con DM2 y en el valor medio de TBS que era más bajo en la DM2 (1,076 +/- 0,13 vs 1,192 +/- 0,12;  $p < 0,01$ ). El 35,5% de las participantes sin DM2 con FOP recibían tratamiento con bifosfonatos vs el 16,7% en las DM2 con FOP ( $p = 0,067$ ).

		MUJERES FOP SIN DM2	MUJERES FOP CON DM2	P
		n = 169 (87,6%)	n = 24 (12,4%)	
Edad (años) <sup>a</sup>		66,1 ± 3,6	66,4 ± 3,7	0,651
IMC <sup>a</sup>		27,5 ± 3,8	29,8 ± 2,4	<b>0,005</b>
Fractura en la postmenopausia		49 (29,0%)	7 (29,2%)	0,986
Prevalencia de fracturas vertebrales		16 (9,5%)	0 (0,0%)	0,228
Fracturas por fragilidad*		59 (34,9%)	7 (29,2%)	0,067
Tratamiento con glucocorticoides		10 (5,9%)	2 (8,3%)	0,648
DMO lumbar (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>		-2,095 ± 1,43	-1,831 ± 0,95	0,380
DMO femoral (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>		-1,684 ± 1,18	-1,496 ± 0,79	0,337
DMO mínimo (g/cm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>		-2,382 ± 1,18	-2,025 ± 0,71	0,150
DMO	Normal	22 (13,0%)	1 (4,2%)	0,191
	Osteopenia	64 (37,9%)	18 (75,0%)	
	Osteoporosis	83 (49,1%)	5 (20,8%)	
TBS medio		1,192 ± 0,12	1,076 ± 0,13	<b>&lt;0,001</b>
Incidencia FV		62 (36,7%)	6 (25,0%)	0,262
Tratamiento bifosfonatos		60 (35,5%)	4 (16,7%)	0,067

Tabla 21. Comparativa entre las participantes con DM2 Fracturadas con las participantes sin DM2 fracturadas

**OBJETIVO 3:** Valorar si un peor control metabólico se asocia a menores valores de TBS.

En la *Tabla 22* se muestran los factores clínicos analizados y su relación con el TBS. El TBS se relacionó significativamente con la edad, el IMC, la retinopatía y con el uso de insulina asociado a ADO, mientras que no se observaron asociaciones con los valores de HbA1c, el tiempo de evolución, el tipo de ADO ni con la presencia de otras complicaciones. El modelo de regresión lineal múltiple mostró que todos los factores asociados univariadamente mantuvieron su significación (*Tabla 23*)

MODELO UNIVARIADO			TBS		
			$\rho$	p	
Edad			-0,186	<0,001	
IMC			0,233	<0,001	
Años evolución DM2			-0,076	0,170	
Hg Glicosilada			-0,09	0,109	
			<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>p</b>	
Complicaciones	Vascular	No	1,173 $\pm$ 0,14	0,082	
		Si	1,129 $\pm$ 0,16		
	Neuropatía	No	1,169 $\pm$ 0,14	0,768	
		Si	1,156 $\pm$ 0,15		
	Retinopatía	No	1,175 $\pm$ 0,14	<b>0,017</b>	
		Si	1,119 $\pm$ 0,17		
ADO *			No	1,186 $\pm$ 0,13	0,298
			Si	1,165 $\pm$ 0,15	
Insulina + ADO *			No	1,183 $\pm$ 0,13	<0,001
			Si	1,098 $\pm$ 0,19	

Tabla 22. Factores clínicos y su asociación con el TBS

<b>MODELO MULTIVARIADO</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	-0,192	<b>&lt;0,001</b>
<b>IMC</b>	0,255	<b>&lt;0,001</b>
<b>Retinopatía</b>	-0,098	<b>0,05</b>
<b>Insulina + ADO</b>	-0,248	<b>&lt;0,001</b>

Tabla 23. Modelo Regresión lineal múltiple

## 7.5. CONCLUSIONES

- Al igual que en la población general posmenopáusica la edad y el IMC se correlacionan con el TBS en las mujeres con DM2, es decir a mayor edad menor valor de TBS y a mayor IMC mayor TBS
- Las personas con DM2 presentan una DMO mayor que las no diabéticas y un menor valor de TBS, ambos de forma significativa.
- Al estudiar la incidencia de fracturas en las pacientes con DM2 y comparar sus características con las personas con DM2 pero sin fracturas, se observa un menor valor DMO y de TBS, sin diferencias en la edad ni en el IMC. El análisis multivariante mostró que el valor de TBS tenía más capacidad discriminativa.
- Al comparar las variables entre las personas fracturadas con y sin DM2 destacan los valores bajos de DMO en ambos grupos, siendo mayores en las pacientes con DM2 pero sin alcanzar la significación. El TBS si que fue significativamente menor en las mujeres con DM2. En el resto de valores no se observaron diferencias.

- En cuanto a las características del control metabólico de las participantes con DM2 y su relación con el TBS destaca que la presencia de retinopatía y el uso de insulina junto a ADO se asocia a peores valores del índice trabecular.

## TERCER TRABAJO VINCULADO A LA TESIS

## **8. EVOLUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL**

### **ÓSEA Y EL TBS EN EL SEGUIMIENTO DE LA**

### **COHORTE FRODOS. ANÁLISIS**

### **COMPARATIVO.**

#### **8.1. INTRODUCCIÓN**

Es conocida la capacidad del TBS para discriminar entre aquellas personas que con una edad y una DMO comparable padecerán fracturas, de aquellas que no desarrollarán esta complicación como se ha demostrado en varios estudios transversales<sup>146-147</sup>.

Es lógico pensar que el TBS, técnica en parte dependiente de su medición por DXA y en parte de la DMO subyacente, tendrá que mostrar una disminución conforme avanza la edad. Así se demostró en nuestro primer trabajo confirmando hallazgos de otros autores y recalcando la correlación negativa entre edad y TBS. Evidentemente más conocida es la progresiva disminución de la DMO conforme envejece la población<sup>148-149</sup>.

Más específicamente Dufour et al<sup>148</sup> evaluaron los cambios relacionados con la edad en la microarquitectura vertebral de la columna lumbar evaluados por TBS en una cohorte de mujeres francesas donde incluyeron 6.735 participantes. Objetivaron que el TBS disminuyó con la edad independientemente de las vértebras estudiadas. Se ha demostrado en la literatura que el número de trabéculas disminuye en la columna lumbar con la edad (-3,6% por década entre

los 30 y 90 años); en cambio la separación trabecular aumenta en un 4,9% por década<sup>149</sup>. Estos resultados concuerdan con estudios previos. Stamber et al<sup>149</sup> encontraron una disminución del 14,5% en TBS entre participantes de 45 y 85 años. Estos resultados sugieren que los patrones de pérdida de microarquitectura ósea difieren entre las mujeres antes y después de los 65 años con una aceleración de la pérdida que se produce a partir de los 65 años. Paradójicamente esta pérdida de microarquitectura ósea relacionada con la edad es opuesta a la que ocurre con la DMO, ya que la DMO en la columna lumbar disminuye más rápidamente entre los 45 y 65 años debido a la menopausia y es menor posteriormente. En conjunto esto sugiere diferentes patrones de cambios óseo en la corteza y hueso trabecular en mujeres de mediana edad a mayores. Este hallazgo está respaldado por estudios previos<sup>150-151</sup>. McDonald et al<sup>150</sup> demostraron diferentes patrones de pérdida ósea entre los compartimientos cortical y trabecular en la tibia y el radio distal.

Otro hallazgo a destacar del estudio de Dufour et al fue que la artrosis de columna no ejerce ningún efecto sobre el TBS. Encontraron que los cambios óseos relacionados con la artrosis aumentaron ficticiamente la DMO de la columna lumbar hasta en más de un 19% en L4, un hallazgo respaldado por estudios previos<sup>151-152</sup>. Este aumento artificial de la DMO compromete el seguimiento posterior del paciente ya que esto puede hacer pensar al médico que el tratamiento de osteoporosis está aumentando la DMO y en realidad este aumento objetivado es por empeoramiento de la artrosis. Observaron también una correlación positiva entre los cambios en la DMO y la gravedad de la artrosis. No se observaron diferencias significativas en el TBS con y sin artrosis. Además la gravedad de la artrosis no se correlacionó con el TBS. En consecuencia el

TBS se puede utilizar para evaluar con precisión la microarquitectura ósea, incluso en presencia de artrosis. Después de los 65 años el TBS parece ser más sensible y valioso que la DMO para evaluar el riesgo de fractura de columna.

Estos datos se reprodujeron en otro estudio posterior de Simonelli et al<sup>153</sup> investigaron los cambios relacionados con la edad en la microarquitectura de las vértebras lumbares evaluados por TBS en una cohorte de mujeres estadounidenses blancas no hispanas de EEUU; incluyeron 619 mujeres de 30 a 90 años. Los valores de TBS en L1-L4 se correlacionaron inversamente de forma débil con el IMC y el peso y no se correlacionaron con la altura. Los valores de TBS disminuyeron significativamente con la edad. Hubo una disminución lineal del 16% en el TBS en L1-L4 entre los 45 y los 90 años de edad. La tasa de pérdida de microarquitectura aumentó después de los 65 años en un 50%. Se observaron pocos cambios en el TBS entre los 30 y los 45 años. A partir de entonces, se observó una disminución progresiva con la edad.

Los anteriores trabajos sobre la evolución del TBS y la DMO en amplios grupos poblacionales segmentados por edad no pueden sin embargo evaluar ni los efectos de los tratamientos antiosteoporóticos sobre los valores del TBS ni tampoco permiten analizar la relación entre el declive del TBS y la incidencia de fracturas. Para este tipo de análisis se precisan o bien estudios de casos y controles o bien estudios longitudinales de cohortes.

Los tratamientos actualmente disponibles para la osteoporosis son efectivos y producen reducciones del 40% al 60% en el riesgo de fractura en prevención primaria y secundaria<sup>154-155</sup>. Aunque el TBS junto con la DMO y los factores de riesgo clínicos ayuda a identificar a las personas con alto riesgo de fractura y

puede orientar el inicio del tratamiento de la osteoporosis, no está claro que los cambios en el TBS sean un indicador clínicamente útil del efecto antifractura durante el tratamiento<sup>156-157</sup>. Respecto del TBS y su sensibilidad al cambio en respuesta a los tratamientos, se ha establecido que debido a los inherentes errores de precisión de la propia técnica, hay que aplicar el concepto del cambio mínimo significativo (LSC, por sus siglas en inglés). El LSC puede ser generado aplicando su fórmula aritmética (ISCD) en cada centro o trabajo o bien se puede aplicar el 5,8% siguiendo las recomendaciones de la International Society for Clinical Densitometry. A modo de ejemplo el LSC para la DXA se sitúa cercano al 5%, debido a su menor error de precisión reproductiva.

Leslie et al<sup>154</sup> demostraron en un gran registro clínico publicado en 2017 y que incluyó a 9044 mujeres Canadienses de la Cohorte Manitoba que incluía mujeres tratadas (la mayoría con bifosfonatos) y no tratadas, que en las mujeres sin tratamiento se produjo disminución en las mediciones de DMO y TBS durante un periodo promedio de 4 años, mientras que las mujeres con alta adherencia al tratamiento antirresortivo mostraron un aumento en estos parámetros que varía según la medida utilizada: mayor para la DMO de columna y menor para el TBS de columna, lo que es consistente con la conservación de la textura ósea. También Leslie et al comentan que no hay relación entre las pérdidas de TBS y la incidencia de fracturas y concluyen al igual que en estudios previos que el TBS no es útil para monitorear el tratamiento con bifosfonatos en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis<sup>156-157</sup>. Así como no encontraron pruebas de que los valores de TBS difieran en las participantes que recibían tratamiento con antirresortivos con bifosfonatos vs sin bifosfonatos.

Los estudios que han examinado el cambio en la DMO en relación con la fractura han mostrado una correlación inversa significativa, aunque se subestima la proporción del efecto antifractura atribuible al modesto aumento de la DMO de los fármacos antirresortivos<sup>158-159</sup>. Esto implica que un pequeño aumento en la DMO producirá un cambio mucho mayor en el riesgo de fractura que un cambio equivalente que ocurre en ausencia de tratamiento.

Existen trabajos que describen un aumento algo más pronunciado del TBS en mujeres que realizan tratamiento con Denosumab. Mc Clung et al<sup>160</sup> encontraron un aumento significativo del TBS independientemente de la DMO en mujeres posmenopáusicas. En otro estudio que compara Denosumab con Zolendronato encontraron que Denosumab se asoció a un mayor aumento de la DMO en todas las zonas esqueléticas estudiadas, así como también un mayor aumento del TBS en las participantes que recibían tratamiento con Denosumab<sup>161</sup>. Por otro lado, algunos trabajos mostraron que el tratamiento con osteoformadores como teriparatida y abaloparatida, produjo un aumento mayor de TBS si se comparaba con el producido por los antirresortivos<sup>162-163</sup>.

Así pues existen escasos datos sobre la evolución del TBS en estudios de cohortes poblacionales y su relación con la aparición de fractura mientras que el rol de la DMO ha sido más estudiado. Por este motivo nos propusimos dentro de la cohorte FRODOS realizar el siguiente trabajo cuyos objetivos se detallan a continuación.

## 8.2 OBJETIVOS

1. Comparar los cambios evolutivos de la DMO y el TBS en la cohorte FRODOS
2. Analizar la influencia del tratamiento con bifosfonatos en dichos cambios
3. Evaluar si los cambios descritos se asociaban a la incidencia de fracturas

## 8.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 2242 mujeres con una media de edad (basal): 65,4 +/- 3,6 años y al seguimiento 69,6 +/- 3,5 años. El 21,1% (473) de las participantes habían recibido tratamiento con bifosfonatos en algún momento del estudio (*Fig 16*). Se determinaron basalmente y a los 3,6 años: DMO lumbar y femoral y TBS L1-L4; se consideró como significativa una pérdida superior al 5,8% de la DMO y el TBS. Mediante morfometría DXA se determinó la incidencia de fracturas vertebrales (FV) grado II-III y deformidades vertebrales leves (DVL) grado I mediante revisión de historia clínica se calculó la incidencia de fracturas osteoporóticas mayores (Criterios FRAX).

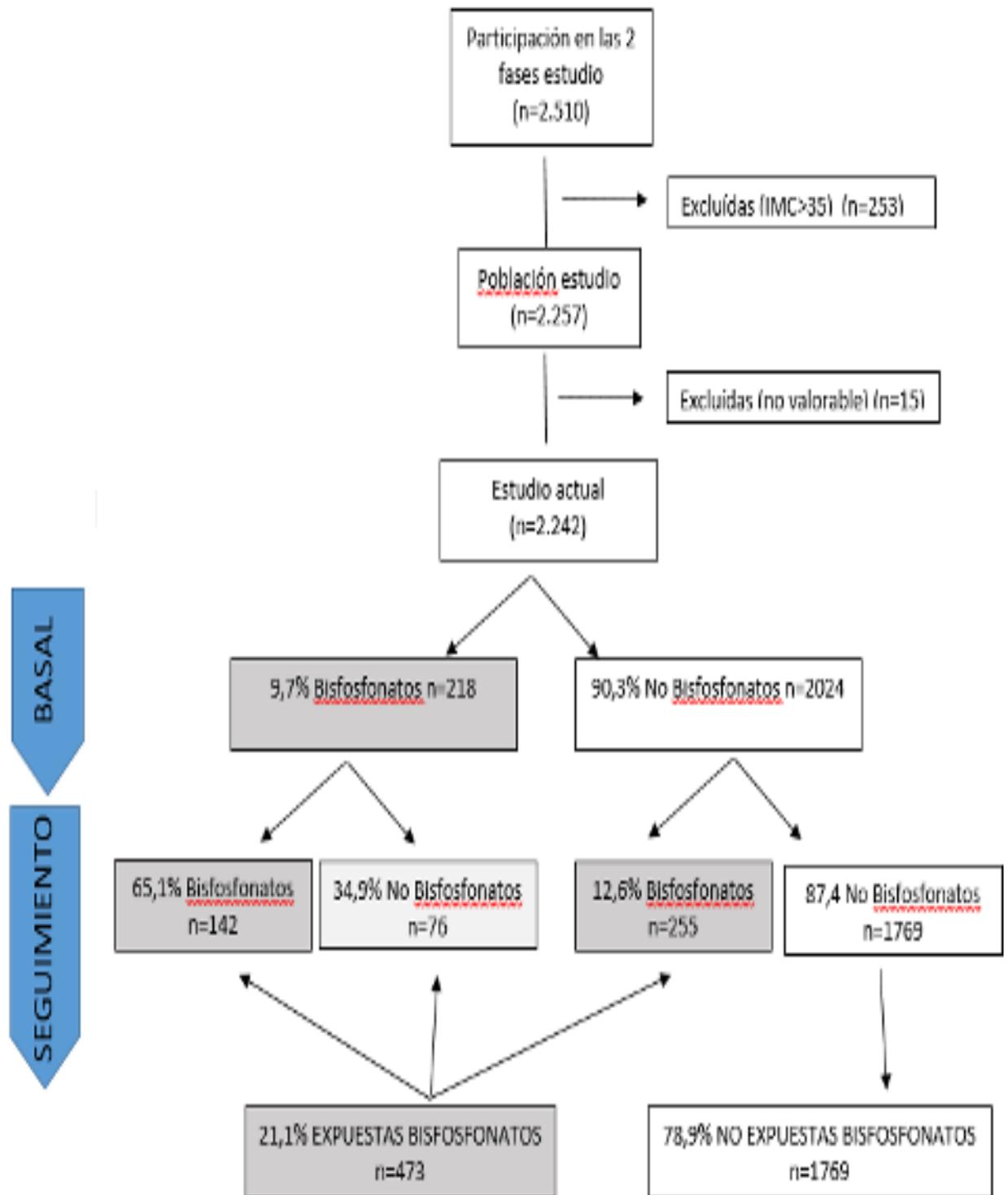


Figura 16. Esquema FRODOS en relación al tratamiento con Bisfosfonatos

## 8.4. RESULTADOS

La Tabla 24 es una tabla comparativa de las mujeres de la Cohorte FRODOS que realizaban tratamiento basal con bifosfonatos respecto a las que no lo realizaban. De esta tabla se puede destacar que existe una asociación entre las mujeres que realizaban tratamiento con bifosfonatos con la DMO basal y la prevalencia de FV así como de DVL. El 16,9% de las mujeres osteoporóticas tomaban bifosfonatos, el 8% de las mujeres osteopénicas y sólo el 3,1% de las mujeres con normalidad densitométrica estaban realizando tratamiento, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

De las mujeres con FV prevalente el 26,4% tomaban bifosfonatos, las mujeres con DVL fueron el 11,0% las que realizaban tratamiento y en las mujeres sin FV prevalente ni DVL solo el 8,7% tomaban bifosfonatos ( $p < 0,001$ ).

Los valores basales de T-score cuello femoral, DMO L1-L4 y DMO femoral de las mujeres que tomaban bifosfonatos basalmente eran significativamente menores a las mujeres que no tomaban.

		NO Bisfosfonatos BASAL 2024 (90,3%)	SI Bisfosfonatos BASAL 218 (9,7%)	p
Edad, media ± DE		65,34 ± 3,5	65,86 ± 3,7	0,042
Edad menopausia, media ± DE		49,57 ± 5,5	48,78 ± 5,5	0,043
IMC, media ± DE		27,67 ± 3,6	26,21 ± 3,6	<0,001
Fractura en la postmenopausia	No	1674 (92,2%)	142 (7,8%)	<0,001
	Si	350 (82,2%)	76 (17,8%)	
Antecedentes familiares (madre) fractura fémur o muñeca	No	1459 (90,5%)	154 (9,5%)	0,978
	Si	462 (90,4%)	49 (9,6%)	
Consumo alcohol (excesivo)	No	1990 (90,2%)	217 (9,8%)	0,149
	Si	34 (97,1%)	1 (2,9%)	
Fumadora	No	1966 (90,3%)	211 (9,7%)	0,773
	Si	58 (89,2%)	7 (10,8%)	
Tratamiento glucocorticoides	No	1923 (90,5%)	201 (9,5%)	0,078
	Si	101 (85,6%)	17 (14,4%)	
DMO	Normal	409 (96,9%)	13 (3,1%)	<0,001
	Osteopenia	1059 (92,0%)	92 (8,0%)	
	Osteoporosis	556 (83,1%)	113 (16,9%)	
Artritis reumatoide	No	2014 (90,4%)	215 (9,6%)	0,125
	Si	10 (76,9%)	3 (23,1%)	
Prevalencia DVL o FV	No prevalencia	1653 (91,3%)	157 (8,7%)	<0,001
	DVL prevalencia	307 (89,0%)	38 (11,0%)	
	FV prevalencia	64 (73,6%)	23 (26,4%)	
Mínimo T-score, media ± DE		-1,88 ± 1,1	-2,57 ± 0,9	<0,001
T-score cuello femoral, media ± DE		-1,23 ± 0,9	-1,73 ± 0,8	<0,001
DMO L1-L4, media ± DE		0,999 ± 0,16	0,903 ± 0,13	<0,001
DMO femoral total , media ± DE		0,893 ± 0,12	0,823 ± 0,11	<0,001
TBS L1-L4, media ± DE		1,205 ± 0,12	1,177 ± 0,12	0,001

Tabla 24. Comparativa de las variables clínicas y densitométrías de las mujeres de la Cohorte FRODOS que realizaban tratamiento basal con bifosfonatos respecto a las que no realizaban

La *Figura 17* muestra la evolución a nivel DMO L1-L4, se objetiva un aumento significativo en expuestas con un incremento medio del 3,1% ( $p < 0,001$ ) y una estabilización en no expuestas que fue del 0,17% ( $p > 0,05$ ).

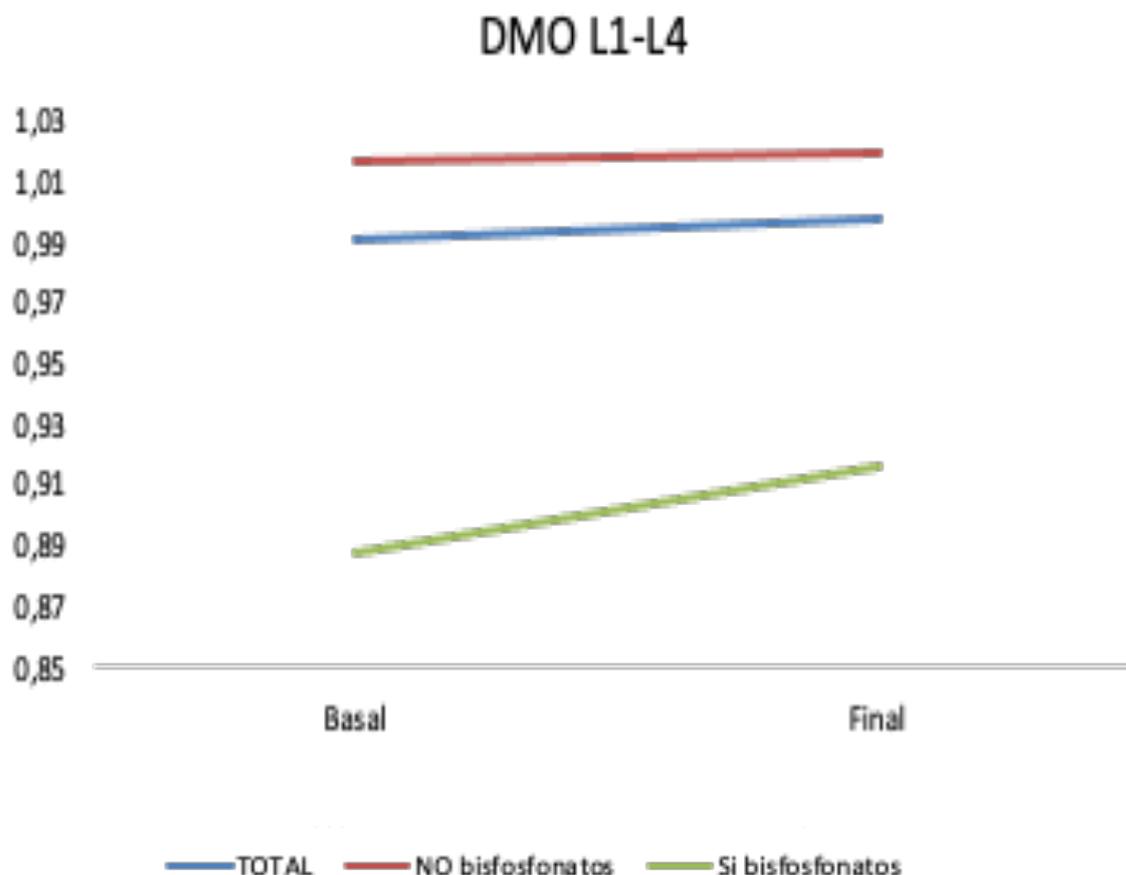


Figura 17. Evolución DMO L1-L4 entre mujeres expuestas y no expuestas

La *Figura 18* compara la influencia del tratamiento en la proporción de participantes con pérdidas superiores al cambio mínimo significativo en DMO lumbar. Únicamente el 6,8% de las mujeres expuestas tuvieron pérdidas superiores al 5,8% frente al 11% en no expuestas ( $p < 0,001$ ).

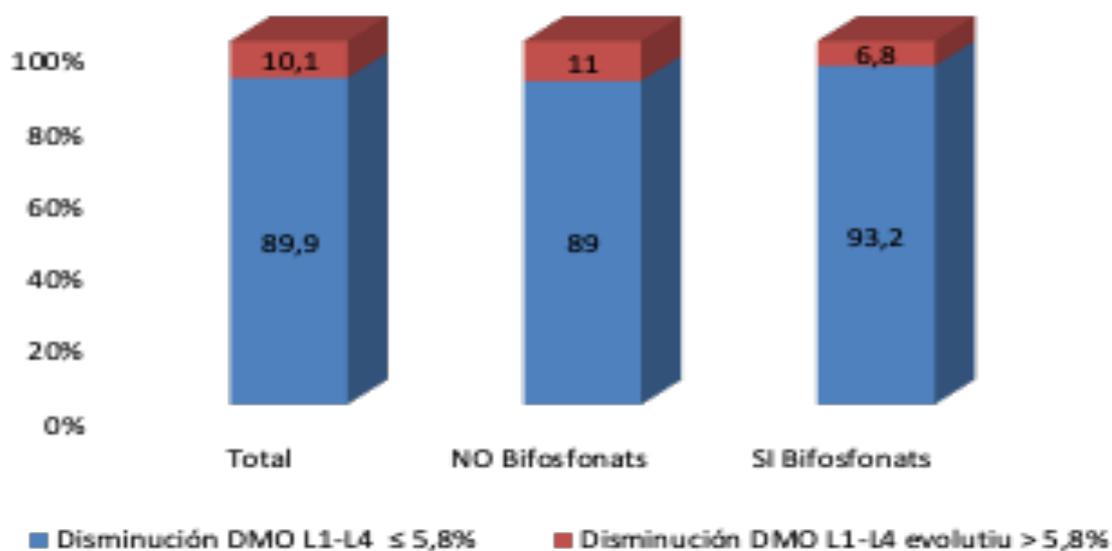


Figura 18. Porcentaje de pérdidas superior al cambio mínimo significativo en DMO lumbar entre mujeres expuestas y no expuestas.

En referencia al TBS, la *Figura 19* muestra su evolución, los valores disminuyeron significativamente tanto en las participantes tratadas como no tratadas ( $p < 0,01$ ). Todas las participantes presentan una disminución media del 1,39%, en no expuestas disminución del 1,14% y no expuestas caída media del 1,47% mientras que la *Figura 20* se observa que las pérdidas de TBS no eran porcentualmente diferentes si se tomaban o no bifosfonatos.

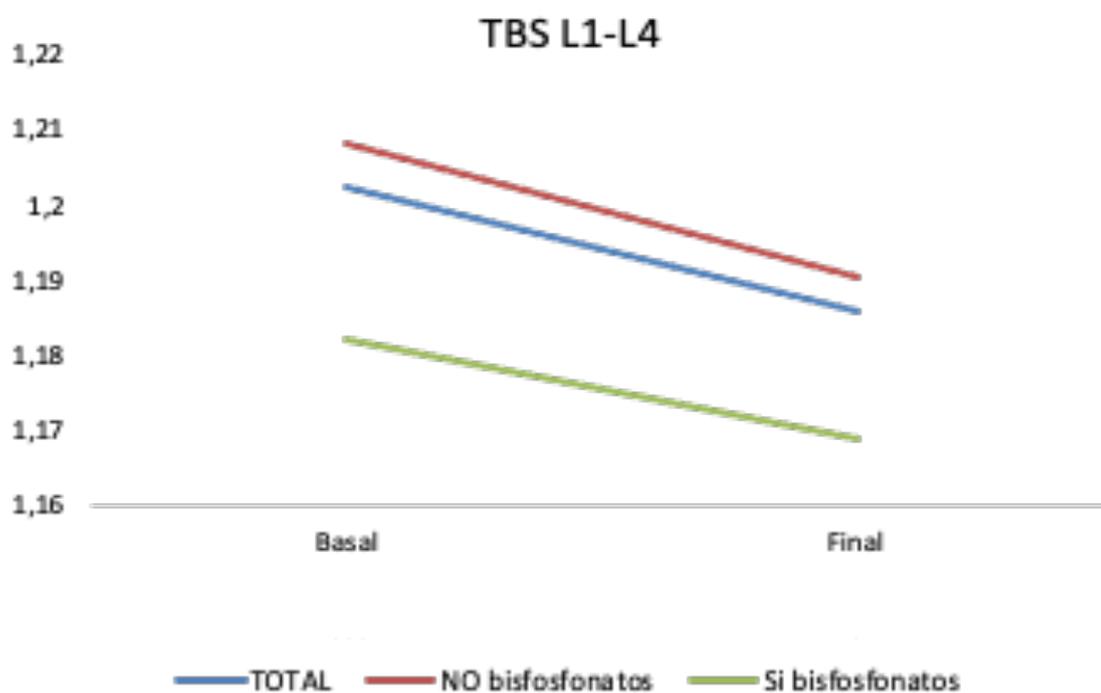


Figura 19. Evolución TBS entre mujeres expuestas y no expuestas

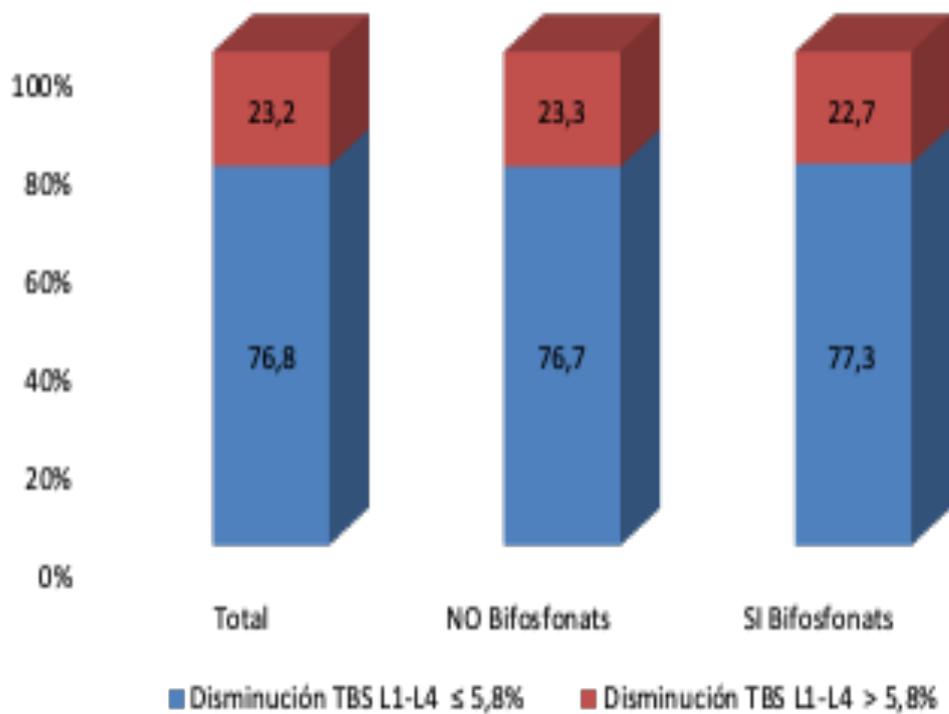


Figura 20. Porcentaje de pérdidas superior al cambio mínimo significativo en TBS entre mujeres expuestas y no expuestas.

Y por último respecto a la DMO femoral se encontró un aumento medio en las mujeres tratadas del 0,6%; ( $p < 0,01$ ), y una disminución significativa en las mujeres no expuestas a tratamiento del 2,43% ( $p < 0,01$ ). La *Figura 22* se muestra como el 6,9% de las participantes expuestas habían tenido pérdidas superiores al cambio mínimo frente al 16% de las no expuestas ( $p < 0,001$ ).

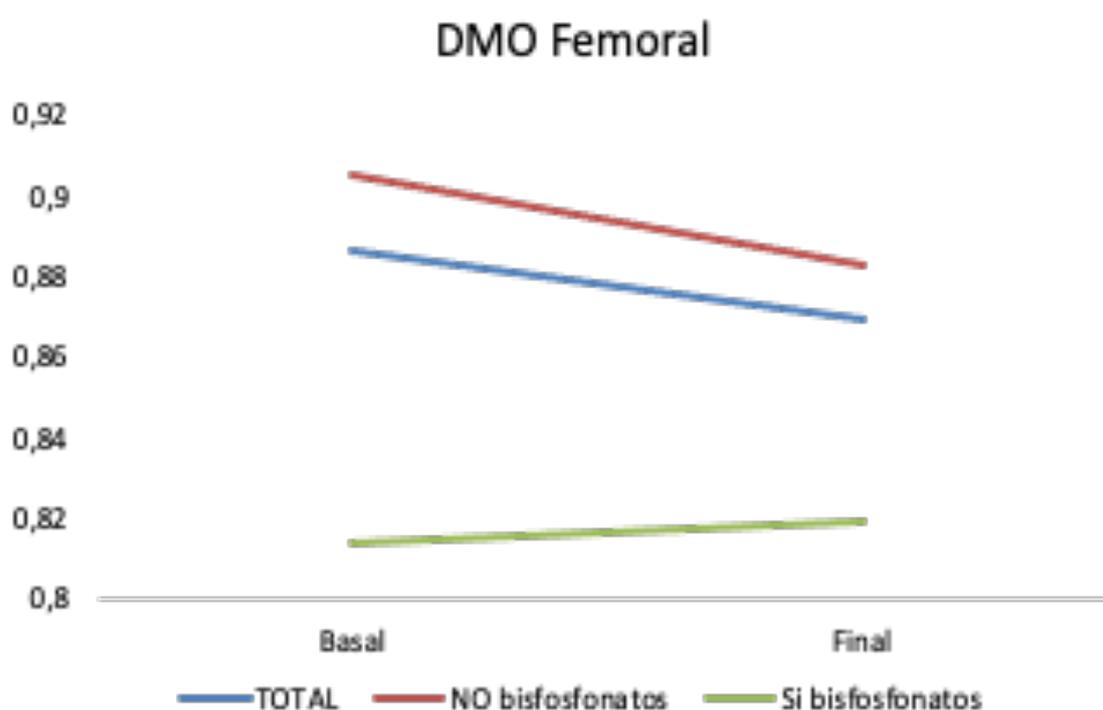


Figura 21. Evolución DMO femoral entre mujeres expuestas y no expuestas

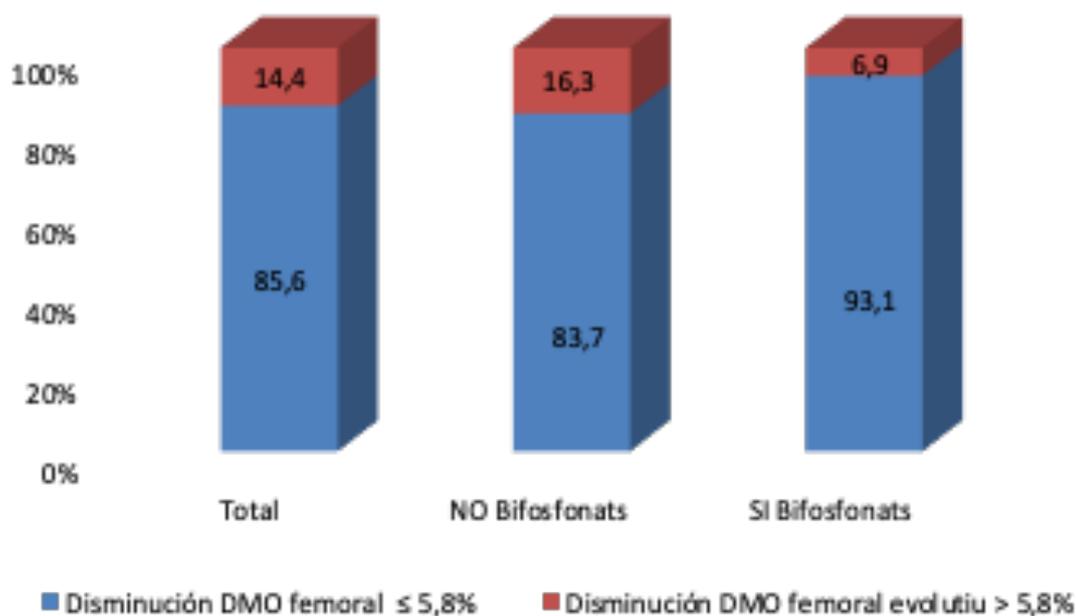


Figura 22. Porcentaje de pérdidas superior al cambio mínimo significativo en DMO femoral entre mujeres expuestas y no expuestas.

En la Tabla 25 se muestra las pérdidas de la DMO femoral, DMO en L1-L4 así como del TBS, categorizándolas como superiores o inferiores al 5,8% y su asociación con la incidencia de fracturas y DVL, tanto en expuestas como no expuestas. La incidencia global de fracturas fue: FV 6,6% (n=147), FV y/o DVL 21,2% (n=476) y fracturas mayores 12,1% (n=272).

En las mujeres expuestas no se observaron diferencias en ninguna de las categorías. En las mujeres no expuestas, la disminución superior al cambio significativo del TBS se asoció a una mayor incidencia de FV y DVL (32,7% vs 21%;  $p < 0,001$ ).

En cuanto a la DMO, las pérdidas femorales superiores al 5,8% se asociaron a una mayor incidencia de FV y fracturas totales ( $p < 0,001$ ) mientras que la disminución lumbar no se asoció a una mayor incidencia de fracturas.

		Mujeres NO bisfosfonatos			Mujeres SI bisfosfonatos		
		No FV y/o DVL	Si FV y/o DVL	p	No FV y/o DVL	Si FV y/o DVL	p
Disminución DMO femoral	> 5,8%	221 (15,8%)	61 (18,5%)	0,237	22 (6,7%)	9 (7,3%)	0,842
Disminución DMO L1-L4	> 5,8%	149 (10,8%)	39 (11,7%)	0,623	22 (6,7%)	9 (7,1%)	0,875
Disminución TBS L1-L4	> 5,8%	291 (21,0%)	109 (32,7%)	<0,001	75 (22,9%)	28 (22,2%)	0,871
		No FV	Si FV	p	No incidencia FV	Si FV	p
Disminución DMO femoral	> 5,8%	254 (15,6%)	28 (29,5%)	<0,001	27 (6,7%)	4 (8,9%)	0,535
Disminución DMO L1-L4	> 5,8%	176 (10,9%)	12 (12,5%)	0,618	27 (6,6%)	4 (8,9%)	0,534
Disminución TBS L1-L4	> 5,8%	372 (23,0%)	28 (29,2%)	0,162	89 (21,8%)	14 (31,1%)	0,158
		No fracturas mayores	Si fracturas mayores	p	No fracturas mayores	Si fracturas mayores	p
Disminución DMO femoral	> 5,8%	234 (15,1%)	48 (26,8%)	<0,001	25 (6,6%)	6 (8,0%)	0,673
Disminución DMO L1-L4	> 5,8%	170 (11,1%)	18 (10,0%)	0,664	25 (6,7%)	6 (7,7%)	0,744
Disminución TBS L1-L4	> 5,8%	354 (88,5%)	46 (25,6%)	0,451	83 (22,1%)	20 (25,6%)	0,501

Tabla 25. Evolución cambio mínimo significativo DMO y TBS e incidencia de fracturas y DVL en mujeres expuestas y no expuestas.

## 8.5. CONCLUSIONES

- En una cohorte poblacional seguida durante 3,6 años y que refleja la práctica habitual, donde el 21% de participantes había estado expuestas a bifosfonatos, el TBS disminuye tanto en la población no expuesta como en las mujeres que sí habían recibido tratamiento.
- La DMO femoral disminuyó en las participantes no tratadas mientras que aumenta de forma discreta pero significativa en las mujeres que habían recibido bifosfonatos.
- La DMO lumbar mostró un discreto aumento en las mujeres tratadas y se estabilizó en las no tratadas.
- En relación a la incidencia de fracturas tanto vertebrales como fracturas mayores, únicamente la pérdida de la DMO femoral se asoció a un incremento del riesgo de dichas fracturas exclusivamente en las mujeres no tratadas, mientras que los cambios en la DMO lumbar y el TBS no aportan información destacable.
- También en mujeres no expuestas la disminución del TBS se asoció a un discreto mayor riesgo de sufrir FV y DVL.

## *9.DISCUSIÓN*

## 9. DISCUSIÓN

La presente tesis sobre la aportación del TBS en el estudio de factores de riesgo de fractura osteoporótica se nutre de las 2257 participantes de la Cohorte FRODOS que fueron seguidas durante más de tres años y medio y que creemos reflejan las condiciones de práctica clínica real de las mujeres postmenopáusicas, incluyendo un subgrupo de participantes que recibieron tratamiento constituyendo un cuasi estudio observacional.

En el primer trabajo presentado se muestra que en una cohorte de mujeres españolas posmenopáusicas constituida para el estudio de factores de riesgo de fractura osteoporótica, el TBS medio se ubica en valores de microarquitectura degradada y se relaciona con varios factores clínicos y antropométricos como la edad, el peso, la talla, la DMO, el antecedente de fractura por fragilidad, el tratamiento con glucocorticoides o la presencia de DM2.

El TBS es una técnica nueva que mide parámetros de textura ósea que se extraen de los estudios DEXA de columna lumbar y proporciona un índice indirecto de la microarquitectura del hueso trabecular<sup>71-72</sup>. Se ha sugerido que, además, podría ser una técnica complementaria a la cuantificación de la DMO mediante DEXA para estimar mejor el riesgo de fractura, especialmente en aquellas personas con valores densitométricos de normalidad y/o osteopenia<sup>66-69</sup>, ya que teóricamente el TBS aportaría información adicional sobre la calidad ósea no reflejada en la DMO.

En España, los estudios clínicos sobre TBS confirman su utilidad en determinados grupos de pacientes<sup>76,86-87</sup>. En este estudio de 2.510 mujeres

posmenopáusicas, de las que se excluyeron aquellas con valores de  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ , los valores de este índice se relacionaron inversamente con la edad, el peso y la altura, y de forma positiva con la DMO, como se ha descrito en la mayoría de estudios poblacionales<sup>71,88-89</sup>. Dichos estudios muestran resultados similares en cuanto a la intensidad de la asociación del TBS con la edad, mientras que la relación positiva con la DMO es variable según las regiones anatómicas estudiadas y las características epidemiológicas de los participantes.

En cuanto a las variables clínicas, el antecedente de fractura por fragilidad se asoció de forma significativa con un menor TBS, tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Asimismo, la mayoría de las mujeres con antecedentes de fractura tenían valores de TBS degradado y, de hecho, solo un 18% de éstas tenían valores normales. Aunque la relación entre los valores de TBS y DMO y/o escala T lumbar fue débilmente positiva, la mayoría de los pacientes con osteoporosis densitométrica (71%) tenía una microarquitectura degradada; un hecho que también se observó en el 50% de las mujeres con osteopenia. Esto sugiere que el TBS podría proporcionar una información complementaria en la valoración del riesgo de fractura en este grupo de población<sup>80-90</sup>.

Es destacable que los valores de TBS en las mujeres con DM2 fueron significativamente inferiores a los de las participantes sin esta enfermedad. En los últimos años se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas en diabéticos<sup>91</sup>. Sin embargo, estos pacientes suelen presentar valores de DMO relativamente más altos de los que cabría esperar en función de la tasa real de fracturas<sup>91</sup>. Este hecho sugiere que existen otros mecanismos, que no se reflejan en la DMO, involucrados en el aumento de fragilidad ósea de los pacientes

diabéticos<sup>92</sup>. De forma similar a nuestros hallazgos, estudios recientes han mostrado una disminución de los valores de TBS en este grupo de población y han sugerido que podría ser una técnica útil en la identificación de los pacientes con riesgo de fractura<sup>93</sup>. En el segundo trabajo de esta tesis se ha profundizado más sobre esta cuestión.

También las participantes que tomaban glucocorticoides tuvieron TBS significativamente más bajos que las que no lo hacían. El consumo de glucocorticoides constituye la causa más frecuente de osteoporosis secundaria y conlleva un incremento del riesgo de fractura, principalmente vertebral<sup>94</sup>. La patogénesis de la osteoporosis corticoidea es compleja y se ha relacionado con varios factores como la enfermedad subyacente, las características clínicas de los pacientes, y la dosis y el tiempo de tratamiento entre otros<sup>94-95</sup>. La fisiopatología es multifactorial y se asocia a una marcada disminución de la formación ósea que conduce a una disminución de la masa ósea, junto a un deterioro de otros aspectos cualitativos del tejido óseo que incrementan su fragilidad<sup>94</sup>. En este sentido, y de forma similar a lo que ocurre en los pacientes diabéticos, los pacientes tratados con glucocorticoides presentan fracturas con valores de DMO relativamente altos, lo que dificulta su tratamiento preventivo<sup>95</sup>. En coincidencia con nuestros resultados otros autores han descrito una disminución de los valores de TBS en pacientes que toman glucocorticoides, indicando que en este subgrupo de población esta técnica de imagen podría ser beneficiosa para la identificación de los sujetos con un aumento del riesgo de fractura<sup>72-78</sup>.

Concluimos que en la Cohorte FRODOS integrada por mujeres de entre 59 y 70 años, los valores de TBS mayoritariamente se ubican en la categoría de

microarquitectura degradada, en relación con el envejecimiento y con la disminución de la DMO. Los valores de TBS bajos fueron más frecuentes en las participantes con antecedentes de fractura, las que habían recibido tratamiento con glucocorticoides o tenían una DM2. Estos resultados, que coinciden con estudios recientes, sugieren que este índice puede ser una herramienta útil en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica.

El segundo estudio se centra en las mujeres de la Cohorte FRODOS con DM2. Como ya se ha comentado las pacientes con esta patología presentan contradictoriamente una mayor DMO y un mayor riesgo de fractura por fragilidad que las pacientes no DM2, esto sugiere que otros mecanismos, que no se reflejan en la DMO, pueden estar detrás del mayor riesgo de fractura observado en pacientes con dicha patología metabólica.

Como ya se ha expuesto en el trabajo anterior de las 2257 participantes de la Cohorte FRODOS un 12,2% eran diabéticas (n=276), encontrando valores de TBS significativamente inferiores a los de las participantes sin esta enfermedad. En comparación con la DMO donde se encontraron valores más altos en las pacientes con DM2 en todas las categorías (normalidad densitométrica, osteopenia y osteoporosis).

En coincidencia con nuestros resultados otros autores también han descrito que aunque la DMO tiende a ser más alta en los sujetos con DM2 que en los no diabéticos, el TBS tiende a ser más bajo en los diabéticos tipo 2 que en los no diabéticos<sup>143</sup>. *Dhaliwal*<sup>140</sup> *et al* en un estudio de casos y controles compararon a 57 mujeres con DM2 con 43 mujeres sin diabetes, encontraron que el TBS fue

menor y la DMO mayor en las participantes con DM2 ( $p=0,001$  y  $0,01$ , respectivamente). Estos datos se corroboraron en un estudio más grande<sup>141</sup> que incluía 1229 hombres y 1529 mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años de la cohorte Ansung coreana, en este estudio objetivaron una DMO en columna lumbar significativamente mayor en sujetos con diabetes, en comparación con un TBS en columna lumbar significativamente más bajo en mujeres y hombres diabéticos respecto a los no diabéticos. Otros estudios recientes de casos y controles han confirmado estos hallazgos<sup>119-142</sup>.

Se ha encontrado también que el IMC fue más alto en las pacientes con DM2 lo que podría influir en un TBS menor (por interferencia de la grasa abdominal), sin embargo cuando ajustamos por este parámetro el TBS no se modificó y siguió siendo menor.

Respecto a la incidencia de fracturas el 8,7% de las participantes con DM2 tuvieron FO incidente durante el seguimiento, encontrando valores de TBS así como un T-Score mínimo menores en las personas fracturadas. Hay que tener en cuenta que aunque el número de personas de la muestra con DM2 y fractura es bajo y esto resta fuerza a los hallazgos, el TBS sigue siendo más bajo en pacientes con DM2 con diferencias significativas; por tanto, el TBS parece aportar información más relevante que el que proporciona la DMO.

En el análisis de regresión logística univariante los factores asociados a la incidencia de FO fueron el mínimo T-Score y el TBS; al realizar el modelo multivariante únicamente el TBS mantuvo su significación. De forma similar a nuestros hallazgos, otros estudios han mostrado datos similares. *Leslie et al.*<sup>120</sup> en un estudio con 29.407 mujeres canadienses de edad igual o superior a 50

años de las cuales se disponía de exploraciones DXA de referencia y que incluía 2356 participantes con DM2 encontraron que los valores de TBS fueron un predictor de fracturas incidentes independiente de la DMO. Zhokouskaya et al.<sup>144</sup> en una cohorte de 99 pacientes postmenopáusicas con DM2 bien compensada evaluaron como las variables TBS y DMO podrían ser útiles para identificar fracturas vertebrales (FV). Compararon estas pacientes con DM2 compensada con controles sin diabetes. Objetivaron que las pacientes con DM2 tenían una mayor prevalencia de FV en comparación con los controles (34,3 vs. 18,7%,  $p=0,01$ ). El TBS no fue diferente entre los pacientes con DM2 bien compensada y los controles, pero sorprendentemente, el TBS estaba disminuido en pacientes con DM2 y fracturas.

En cuanto a las variables asociadas a la incidencia de fracturas no se encontraron diferencias entre la población diabética y no diabética excepto en que el IMC fue más elevado en pacientes con DM2 y el valor medio del TBS más bajo en DM2.

Al estudiar la incidencia de fracturas en las pacientes con DM2 y comparar sus características con las personas con DM2 pero sin fracturas, se observa que no existen diferencias en la mayoría de características excepto en los menores valores de TBS en las participantes fracturadas que también tenían un T-Score mínimo más bajo que las participantes no fracturadas. Al comparar las variables entre las personas fracturadas con y sin DM2 destacan los valores bajos de DMO en ambos grupos, siendo mayores en las pacientes con DM2 pero sin alcanzar la significación. El TBS si que fue significativamente menor en las mujeres con DM2. En el resto de valores no se observaron diferencias.

En relación al control metabólico en la DM2 y los valores de TBS se relacionó significativamente con la edad, el IMC, la retinopatía y con el uso de insulina asociado a ADO, no observando asociación con valores de HbA1c, el tiempo de evolución, el tipo de ADO ni con la presencia de otras complicaciones, asociaciones si descritas en otros estudios. Respecto a este último tema debemos puntualizar que tanto nuestros registros (encuestas clínicas) como las historias clínicas de hospital como de la atención primaria pueden no ser exactas para ciertos datos, lo que explicaría que los registros de HbA1c no sean seriados o regulares y quizás por ello no se pueda verificar y si son más precisos para registros más globales como el diagnóstico de complicaciones (retinopatía) o el uso de fármacos. Cabe destacar también que en nuestro estudio no figura la nefropatía diabética como variable de complicación ya que no se pudo corroborar regularmente como diagnóstico codificado ni en las historias clínicas de atención primaria ni hospitalarias. En estudios previos se ha encontrado que el TBS fue mejor en aquellos con buen control glucémico en comparación con aquellos con mal control glucémico, dato que no hemos podido reproducir en nuestro estudio probablemente por lo ya explicado anteriormente, sin embargo y a pesar de las limitaciones descritas, el TBS sería más sensible que la DMO al peor control metabólico.

El uso de bifosfonatos fue discreta pero significativamente mayor en las mujeres sin DM2 lo que concuerda con el hallazgo de valores de DMO menores en estas participantes. De las participantes DM2 con FOP el 16,7% recibían tratamiento con bifosfonatos respecto al 35,5% de las no DM2.

De todo lo expuesto podemos resumir que la edad y el IMC se correlacionan con el TBS en las mujeres con DM2, que las personas con DM2 presentan una DMO mayor que las no diabéticas y un menor valor de TBS de manera significativa.

Respecto a la incidencia de fracturas, el bajo número de casos no permite extraer conclusiones a este respecto; aunque se ha sugerido que el riesgo de fractura no aumenta en los primeros 5 años de diabetes<sup>111</sup>, mientras que Ivers et al. observó un alto riesgo de cualquier fractura sólo en pacientes con diabetes durante al menos 10 años<sup>112</sup>. Se ha propuesto un patrón bifásico en el que, de hecho, el riesgo de fractura disminuye en la DM2 recién diagnosticada, lo que podría estar relacionado con algunos efectos protectores de la masa grasa en estos sujetos, y solo aumenta significativamente después de 5 años<sup>113</sup>. Sin embargo en las participantes con DM2 se observa un menor valor de DMO y TBS respecto con las personas con DM2 sin fracturas, mostrando en el análisis multivariante que el TBS tenía más capacidad discriminativa.

En cuanto a las características del control metabólico de las participantes con DM2 y su relación con el TBS destacar que la presencia de retinopatía y el uso de insulina junto a ADO, ambos marcadores subrogados de un mal control glicémico, se asocia a peores valores del índice trabecular.

El tercer trabajo compara los cambios evolutivos de la DMO y el TBS en la Cohorte FRODOS, su asociación con la incidencia de fracturas y la influencia de los tratamientos antirresortivos.

Comentar que se trata de un trabajo poblacional, en condiciones de práctica clínica diaria, sin intervención por nuestra parte y no se modificaba el tratamiento

de las participantes. Estaba permitido añadir tratamientos durante el seguimiento y los más utilizados, probablemente por la época en se realizó el estudio, fueron los bifosfonatos. El incremento de uso de estos medicamentos entre una y otra fase se podría explicar por la posible inducción de prescripción al recibir las participantes y sus médicos de atención primaria los resultados de las pruebas. La mayoría de las mujeres expuestas a bifosfonatos recibía Vitamina D y calcio y también muchas del resto de las otras participantes, por lo que durante la evolución del estudio se cumplieron aunque sea parcialmente y de forma no controlada, las condiciones de la mayoría de estudios clínicos pivotaes controlados con fármacos.

En una cohorte poblacional seguida durante 3,6 años el 21,1% de las participantes habían recibido tratamiento con bifosfonatos. los valores basales de T-Score cuello femoral, DMO L1-L4 y DMO femoral de las mujeres que tomaban bifosfonatos basalmente eran significativamente menores que las mujeres que no tomaban. Se encuentra una asociación entre las mujeres que realizaban tratamiento con bifosfonatos con la DMO basal y la prevalencia de FV así como de DVL. De las mujeres con FV prevalente el 26,4% tomaban bifosfonatos, las mujeres con DVL el 11% realizaban tratamiento y en las mujeres sin FV prevalente ni DVL solo el 8,7% tomaban bifosfonatos.

En cuanto a los resultados del TBS, se observó una pérdida lineal tanto en mujeres expuestas como no expuestas y no se pudo objetivar que las participantes que habían recibido tratamiento tuviesen menores grados de pérdida. Los hallazgos referidos a las pérdidas de las mujeres no expuestas son similares a los publicados por Leslie y cols en el estudio de la cohorte de Manitoba en más de 5000 participantes no tratadas<sup>154</sup> y también se confirman en

las ramas placebo de los estudios farmacológicos. Sin embargo y a diferencia de nuestros resultados de falta de respuesta del TBS al tratamiento, el estudio de Leslie muestra que las mujeres con mayor adherencia a antirresortivos mostraban un discreto aumento de TBS (no superior al 0,8%) y también se observó un incremento en estudios descriptivos no controlados<sup>165</sup> y en ensayos clínicos con bifosfonatos<sup>166</sup>. Cabe mencionar aquí que dichos aumentos en ningún caso superaban el 1%, que las desviaciones estándar de los resultados eran muy amplias y que las ganancias paralelas en DMO eran significativamente superiores como también sucede en nuestro estudio. Cabe mencionar aquí que a posteriori estudios con denosumab<sup>160-161</sup>, un antirresortivo más potente que los bifosfonatos y trabajos con osteoformadores como teriparatida y sobre todo con abaloparatida (no disponible en España) muestran ganancias mayores con TBS, sin superar el 2%<sup>162-163</sup>.

Creemos que aunque los resultados de nuestro estudio no muestran un efecto positivo de la exposición a bifosfonatos sobre la mejora del TBS, probablemente por las condiciones del propio trabajo (el escaso número de participantes y la falta de control sobre el cumplimiento), la tendencia de otros trabajos puede indicar una dirección a la mejora de la microarquitectura pero seguramente sería necesario más tiempo de estudio y quizás modificar el concepto de cambio mínimo significativo referido al TBS.

En cuanto a los cambios observados en la DMO lumbar reflejan lo esperado en una población de mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 66 años, en las mujeres tratadas que parten de un valor más bajo hay una tendencia a la mejora cercana al 3% estadísticamente significativa aunque sin superar el LSC,

mientras que en las no tratadas se produce una estabilización +0,17%, evidentemente influidos por el probable aumento debido a la artrosis de columna.

Por otro lado se observó que en la zona lumbar cerca del doble de mujeres no tratadas (11%) perdían más del 5,8% frente a las tratadas (6,8%) reforzando el efecto positivo de la exposición al fármaco.

En referencia a la DMO femoral, los cambios siguen la línea de los hallazgos lumbares, es de destacar el discreto pero significativo aumento en las mujeres que habían recibido bifosfonatos, respecto a la disminución en las participantes no tratadas, y el efecto positivo de la exposición al tratamiento se ve reforzado en el menor número de mujeres que tuvieron pérdidas superiores al 5,8%.

En relación con la incidencia de fracturas y los patrones evolutivos de DMO y TBS cabe mencionar que únicamente las pérdidas femorales superiores al cambio mínimo significativo se asociaron a las fracturas incidentes vertebrales y las denominadas fracturas mayores exclusivamente en las mujeres no tratadas. Estos datos son coincidentes con los hallazgos de Leslie y cols y confirman la repuesta más específica de la DMO femoral y por ello utilizada de preferencia en el FRAX.

A diferencia de lo publicado por el estudio de cohorte de Manitoba en que no se halló que las pérdidas del TBS se asocien a la incidencia de fracturas, nuestro trabajo mostró que las pérdidas superiores al 5,8% de TBS eran discreta pero significativamente más frecuentes en las mujeres con incidencia de deformidades vertebrales leves. Con la cautela a la que obligan las condiciones del trabajo y el escaso número de casos, estos resultados novedosos, que

deberían replicarse, podrían indicar una nueva vía de estudio de la fragilidad vertebral, ya sugerida por algún autor<sup>164</sup>.

En resumen, del presente trabajo se desprende que el TBS puede ser una herramienta útil en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica, complementándose con la densitometría ósea y los factores de riesgo “tradicionales” de la osteoporosis postmenopáusica. En el caso de las mujeres con DM2, la utilización del TBS se reafirma como una prueba de especial interés para aplicar en la rutina de estudio de riesgo osteoporótico, especialmente en aquellas personas con peor control metabólico. Finalmente, parece confirmarse que el TBS no es útil como herramienta de control de tratamiento con bifosfonatos mientras que en relación a la incidencia de fracturas, en mujeres no expuestas a tratamiento, la disminución superior al 5,8% del TBS podría implicar un mayor riesgo de sufrir deformidades vertebrales leves.

Creemos que el TBS debe incorporarse a las herramientas usuales de estudio de la osteoporosis y que los datos aquí presentados deberían idealmente confirmarse en estudios sectoriales prospectivos.

## ***10. CONCLUSIONES FINALES***

## 10. CONCLUSIONES FINALES

- 1- En la Cohorte FRODOS diseñada para el estudio de riesgo de fractura osteoporótica e integrada por mujeres de entre 59 y 70 años seguidas durante 3,6 años los valores de TBS mayoritariamente se ubican en la categoría de microarquitectura degradada y se relaciona con varios factores clínicos y antropométricos como la edad, el peso, la talla, la DMO, el antecedente de fractura por fragilidad, el tratamiento con glucocorticoides o la presencia de DM2.
- 2- La edad y el IMC se correlacionan con el TBS en las mujeres con DM2, que presentan una DMO mayor que las no diabéticas y un menor valor de TBS.
- 3- En cuanto a las características del control metabólico de las participantes con DM2 y su relación con el TBS destaca que la presencia de retinopatía y el uso de insulina junto a ADO se asocia a peores valores del índice trabecular.
- 4- El TBS no es una herramienta útil para el seguimiento de mujeres expuestas a bifosfonatos.

5- En relación a la incidencia de fracturas tanto vertebrales como fracturas mayores, únicamente la pérdida de la DMO femoral se asoció a un incremento del riesgo de dichas fracturas exclusivamente en las mujeres no tratadas, mientras que los cambios en la DMO lumbar y el TBS no aportan información destacable.

## *11. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO*

## **11. Fortalezas y Limitaciones del estudio**

Entre las fortalezas cabe destacar el tamaño muestral, el carácter poblacional de la cohorte con el consiguiente reflejo de la práctica clínica habitual incluyendo un porcentaje de participantes que había recibido tratamiento antiosteoporótico y también el carácter longitudinal del estudio ya que no existía información de estas características en otros estudios de cohortes en España. Finalmente el estudio ha permitido la confirmación de las principales asociaciones del TBS en población española con osteoporosis.

Las limitaciones generales son las inherentes a un estudio de cohortes pudiendo existir sesgos de selección o de información basal y longitudinal que influyan sobre los resultados.

Esto ocurre con los datos de las historias clínicas hospitalarias y de la atención primaria en referencia a la nefropatía diabética y a los valores de hemoglobina glicosilada. Como se ha comentado, los resultados de los tratamientos antidiabéticos incluyendo el uso de insulina y la inclusión de la retinopatía diabética compensan estos déficits.

El número de personas de la muestra del grupo de DM2 con fractura es bajo y no permite extraer conclusiones, aunque indica tendencias sobre un menor valor del TBS que se tienen que confirmar en estudios específicos.

Cabe mencionar también como una posible limitación la falta de control sobre el cumplimiento de los tratamientos. Esto no era un objetivo del estudio sino que se utilizó la variable exposición si/no, utilizada en estudios similares y los resultados confirman la validez.

## *12. ARTÍCULO Y COMUNICACIONES*

## 12. ARTÍCULO Y COMUNICACIONES

### Comunicaciones y Póster relacionados con la Tesis

#### XX Congreso SEIOMM (Bilbao, 2015):

- Comunicación oral: “Distribución de los valores del Trabecular Bone Score en la cohorte FRODOS”
- Comunicación oral: “Factores de Riesgo Clínico asociados al Trabecular Bone Score”
- Póster “La Epidemiología de las fracturas Osteoporóticas en la Cohorte FRODOS sugiere un cambio en el Modelo FRAX de predicción de fracturas”

#### XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología (L’Hospitalet, 2016)

- Comunicación oral “Distribución de los valores del Trabecular Bone Score y factores de riesgo clínicos asociados en las 2510 participantes de la cohorte FRODOS”

#### XXI Congreso de la SEIOMM (Gran Canaria, 2016):

- Comunicación oral “En mujeres con Diabetes Mellitus el Trabecular Bone Score aporta mejor información para el cálculo de riesgo de fractura que la densidad mineral ósea”

### **XXII Congreso SEIOMM (Elche, 2017):**

- Póster “Evolución de la DMO y el TBS en la Cohorte FRODOS. Estudio comparativo según incidencia de fracturas vertebrales y uso de bifosfonatos.

### **XXIII Congreso de la SEIOMM (Granada 2018):**

- Póster “Los valores bajos de TBS en mujeres con DM2 se asocian a un peor control metabólico.

### **XLIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología (Coruña, 2019)**

- Póster “La importancia del TBS en mujeres con DM2 en la valoración del riesgo de Fractura Osteoporótica.

### **XXV Congreso de la SEIOMM (Vitoria, 2021):**

- Comunicación oral “Evolución de la Densidad Mineral Ósea y el TBS en el seguimiento de la cohorte FRODOS. Análisis comparativo de la su relación con la incidencia de fracturas”

### **XLVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología (Mayo, 2022, Granada)**

- Póster “Evolución de la Densidad mineral Ósea y el TBS en el seguimiento en una cohorte de 2242 mujeres postmenopáusicas y su relación con la incidencia de fracturas”

**ARTÍCULO PUBLICADO RELACIONADO**  
**CON LA TESIS**



## ORIGINAL

# Utilidad del *Trabecular Bone Score* en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica

L. Redondo<sup>a,e</sup>, E. Puigoriol<sup>b,e</sup>, J.R. Rodríguez<sup>c,e</sup>, P. Peris<sup>d</sup> y E. Kanterewicz<sup>c,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Epidemiología Clínica, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>e</sup> Grupo de investigación TR2LAB, Universitat de Vic, Universitat Central de Catalunya, Vic, Barcelona, España

Recibido el 4 de septiembre de 2017; aceptado el 14 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Densidad mineral ósea;  
Fracturas;  
Osteoporosis

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El *Trabecular Bone Score* (TBS) es una técnica de imagen que evalúa el estado de la microarquitectura trabecular. Resultados preliminares sugieren que, junto a la valoración de la densidad mineral ósea, podría mejorar la estimación del riesgo de fractura osteoporótica. El objetivo de este estudio fue analizar los valores de TBS y su relación con las características clínicas, densidad mineral ósea y antecedentes de fracturas en una cohorte de mujeres posmenopáusicas.

**Material y métodos:** Analizamos 2.257 mujeres posmenopáusicas procedentes de la cohorte FRODOS, constituida para determinar los factores de riesgo de fractura osteoporótica mediante una encuesta clínica y densitometría ósea con morfometría vertebral. Se aplicó el TBS a las imágenes densitométricas. Valores de TBS  $\leq 1,230$  se consideraron indicativos de microarquitectura degradada. Se realizó una regresión lineal simple y múltiple para determinar los factores asociados con este índice.

**Resultados:** El valor medio de TBS en L1-L4 fue de  $1,203 \pm 0,121$ . El 55,3% de las mujeres presentaban valores de microarquitectura degradada. En el análisis de regresión lineal múltiple los factores asociados a los valores bajos de TBS fueron la edad, el peso, la altura, escala T de columna lumbar, tratamiento con glucocorticoides, presencia de diabetes tipo 2 y antecedentes de fractura por fragilidad.

**Conclusiones:** El TBS mostró valores de microarquitectura degradada en las participantes de la cohorte FRODOS y se asoció a factores antropométricos, valor bajo de densidad mineral ósea, presencia de fracturas, antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y uso de glucocorticoides.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ekanterewicz@chv.cat](mailto:ekanterewicz@chv.cat) (E. Kanterewicz).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.12.005>

0014-2565 / © 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Bone mineral density;  
Fractures;  
Osteoporosis

**Usefulness of the Trabecular Bone Score for assessing the risk of osteoporotic fracture****Abstract**

*Introduction and objectives:* The trabecular bone score (TBS) is an imaging technique that assesses the condition of the trabecular microarchitecture. Preliminary results suggest that TBS, along with the bone mineral density assessment, could improve the calculation of the osteoporotic fracture risk. The aim of this study was to analyse TBS values and their relationship with the clinical characteristics, bone mineral density and history of fractures of a cohort of postmenopausal women.

*Material and methods:* We analysed 2,257 postmenopausal women from the FRODOS cohort, which was created to determine the risk factors for osteoporotic fracture through a clinical survey and bone densitometry with vertebral morphometry. TBS was applied to the densitometry images. TBS values  $\leq 1230$  were considered indicative of degraded microarchitecture. We performed a simple and multiple linear regression to determine the factors associated with this index.

*Results:* The mean TBS value in L1-L4 was  $1.203 \pm 0.121$ . Some 55.3% of the women showed values indicating degraded microarchitecture. In the multiple linear regression analysis, the factors associated with low TBS values were age, weight, height, spinal T-score, glucocorticoid treatment, presence of type 2 diabetes and a history of fractures due to frailty.

*Conclusions:* TBS showed microarchitecture degradation values in the participants of the FRODOS cohort and was associated with anthropometric factors, low bone mineral density values, the presence of fractures, a history of type 2 diabetes mellitus and the use of glucocorticoids. © 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

**Introducción**

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por la disminución de la masa ósea y de su calidad, que comporta una menor resistencia ósea y aumento del riesgo de fractura<sup>1</sup>. En mujeres posmenopáusicas el diagnóstico de osteoporosis se establece según los resultados de la densitometría ósea mediante la técnica de doble absorciometría de rayos X (DEXA), que clasifica la constitución ósea en el rango de normalidad, osteopenia u osteoporosis<sup>2</sup>. Esta clasificación, creada por la Organización Mundial de la Salud en 1994, se utiliza también como umbral terapéutico y para la evaluación del riesgo de fractura; todo ello basado en la relación lineal que existe entre una menor densidad mineral ósea (DMO) y el desarrollo de fracturas<sup>3</sup>. Sin embargo, aproximadamente el 50% de las fracturas por fragilidad evidenciadas en estudios de seguimiento de cohortes ocurren en personas cuya DMO se sitúa en el rango de la osteopenia e incluso en la normalidad<sup>4</sup>.

Así pues, los resultados que proporciona la densitometría ósea no establecen con una precisión aceptable qué personas son más propicias a sufrir fracturas. Aunque en los últimos años se han creado escalas de riesgo que suman a la densitometría otros factores implicados en la patogenia de las fracturas (edad, índice de masa corporal, fracturas previas, uso de glucocorticoides, etc.), su capacidad predictiva no suele superar el 70%<sup>3,4</sup>. De todo ello se deduce que cuando se produce una fractura por fragilidad existe ya una deficiente calidad y resistencia ósea. Se ha sugerido que las alteraciones de la microarquitectura del hueso trabecular, no detectadas por la densitometría, podrían ser

responsables, al menos parcialmente, de esta menor resistencia y peor calidad del tejido óseo<sup>7</sup>.

En la búsqueda de elementos que mejoren la información que aporta la densitometría DEXA se ha descrito recientemente un sistema de puntuación de la estructura trabecular ósea (*Trabecular Bone Score* [TBS]). El TBS es un parámetro de textura que refleja las variaciones de la escala de grises del pixelado obtenido por las imágenes DEXA<sup>8</sup>. Estas variaciones mostrarían, de manera indirecta, el estado de la microarquitectura ósea. Un valor bajo de TBS se asocia con un menor número de trabéculas y con una peor conexión entre ellas, mientras que los valores altos se correlacionan con una mejor estructura trabecular<sup>9</sup>. El TBS, al igual que la DMO, se reduce con la edad y, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, se ha asociado de forma discreta pero significativa con el desarrollo de fracturas<sup>10-14</sup>. Así mismo, en trastornos que alteran relativamente poco la DMO, pero que se asocian a un mayor riesgo de fractura, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>15</sup> o el tratamiento con glucocorticoides<sup>16</sup>, se ha sugerido que el TBS mejoraría la identificación de los pacientes con riesgo de fractura.

Aunque se han publicado algunos estudios clínicos españoles sobre la utilidad del TBS<sup>14,17-19</sup>, no existen estudios poblacionales sobre los valores de TBS en mujeres posmenopáusicas en nuestro país. El objetivo de este estudio fue analizar los valores de TBS en una cohorte poblacional de mujeres posmenopáusicas (cohorte Fracturas Osteoporóticas De OSona [FRODOS])<sup>20-22</sup>, creada para el estudio de riesgo de fractura osteoporótica, y relacionarlos con las características clínicas, valores de DMO y antecedentes de fracturas en este grupo de población.

## Material y métodos

La cohorte FRODOS fue diseñada para el estudio de los factores de riesgo de fracturas por fragilidad en mujeres posmenopáusicas de la comarca de Osona (Barcelona). Consta de una cohorte basal reclutada entre los años 2006 y 2009 (2.968 mujeres de entre 59 y 70 años) y otra de seguimiento entre 2011 y 2013 (2.510 mujeres) (fig. 1), en las que las participantes firmaron un consentimiento informado. Los criterios de selección y las características de esta cohorte han sido descritos en publicaciones previas<sup>20-22</sup>. En el presente trabajo se analizaron varios parámetros clínicos y densitométricos de las 2.510 participantes que completaron el periodo de seguimiento. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la «Fundación de Osona para la investigación y Educación Sanitaria (FORES)» (Referencia 2014/858-PR88).

Los principales parámetros analizados fueron: encuesta clínico-epidemiológica sobre factores de riesgo de osteoporosis y antecedentes de fracturas durante la posmenopausia, datos antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal [IMC: kg/m<sup>2</sup>]), densitometría ósea en columna lumbar y fémur, y prevalencia de fracturas vertebrales mediante morfometría<sup>22</sup>. Se añadió específicamente la variable «fracturas por fragilidad» que incluyó a las mujeres que refirieron en la encuesta inicial antecedentes de fracturas en la posmenopausia y a aquellas con fracturas

vertebrales encontradas en el estudio basal mediante morfometría vertebral DEXA.

## Densitometría

Las densitometrías DEXA de la columna lumbar (L1-L4) y del fémur proximal (fémur total y cuello femoral) se obtuvieron con un equipo GE-LUNAR Prodigy Advance, que cuenta con las bases de datos normalizadas para la población española. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud,<sup>2</sup> se establecieron las siguientes categorías diagnósticas: valor normal (escala T > -1), osteopenia (escala T entre -1 y -2,5) y osteoporosis (escala T < -2,5). Para el diagnóstico de osteoporosis y de osteopenia se consideró el menor valor detectado en alguna de las dos localizaciones (columna lumbar y/o fémur).

## Evaluación del *Trabecular Bone Score*

Se aplicó el software «TBS insight Clinical Data analyzer (versión 2.1.0.2, Medimaps)» sobre las imágenes DEXA basales y se calculó el valor medio de TBS en L1-L4. Los valores de TBS (expresados en unidades arbitrarias) se agruparon en tres categorías: TBS  $\geq 1,310$ : microarquitectura normal; TBS entre 1,230 y 1,310: microarquitectura parcialmente deteriorada; y TBS  $\leq 1,230$ : microarquitectura degradada<sup>23</sup>. Se excluyeron del análisis 253 mujeres (10,1%) con un IMC > 35

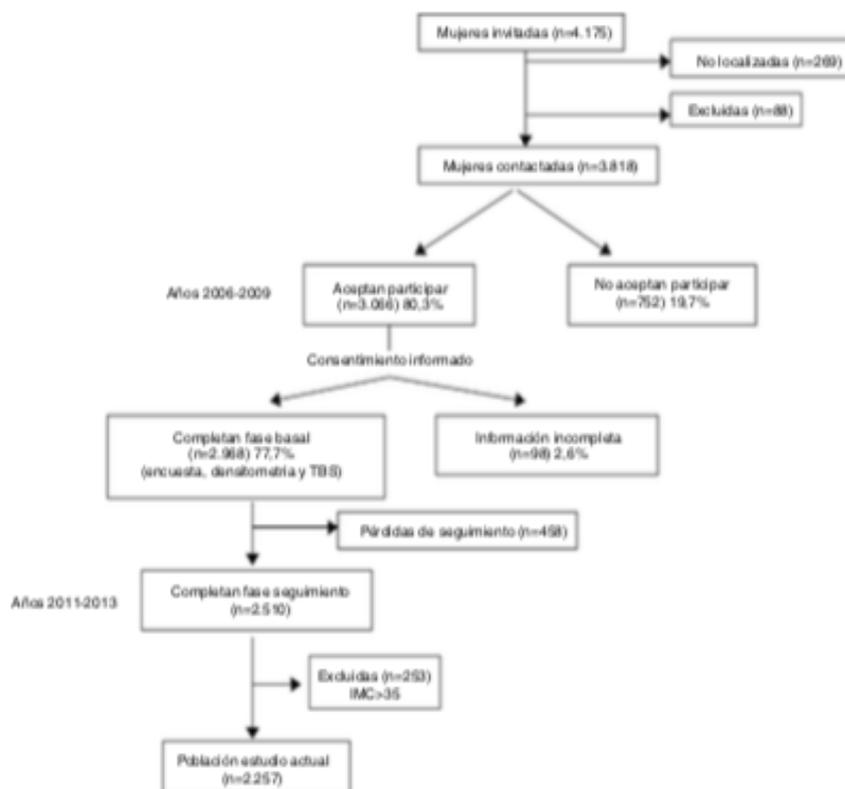


Figura 1 Esquema de la cohorte FRODOS.

kg/m<sup>2</sup> debido a la falta de validación del TBS para este subgrupo de población<sup>15</sup>.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, calculando las frecuencias y los porcentajes de cada una de las variables categóricas. Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar. Se realizó un análisis bivariante para identificar las variables asociadas al valor de TBS: para analizar la relación entre el valor de TBS y las variables categóricas se utilizó la t-Student o ANOVA y regresiones lineales simples, mientras que para analizar la relación entre el valor de TBS y las variables cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y regresiones lineales simples. Posteriormente se efectuó una regresión lineal múltiple con las variables significativas en los modelos univariantes. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación del 95%. Para el análisis estadístico se utilizó el software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

### Resultados

En la **tabla 1** se muestran las características de las 2.257 mujeres que se incluyeron en el estudio. El 18,8% tenía valores normales de DMO, el 51,3% osteopenia y el 29,9% osteoporosis. Cabe destacar también que el 8,8% tenían una DM2 y el 5,4% recibía tratamiento con glucocorticoides.

El 19,1% de las mujeres (n = 430) tenían antecedentes de fracturas en la posmenopausia y el 4% (n = 90) fracturas vertebrales prevalentes en el estudio morfométrico (analizadas mediante DEXA). Además, el 1,7% (n = 38) de las participantes presentaron ambos tipos de fracturas, por lo que finalmente 482 mujeres padecían fracturas por fragilidad.

El valor medio del TBS fue de  $1,203 \pm 0,121$ . El 18,2% de las participantes tenían valores normales, el 26,5% valores

de microarquitectura parcialmente deteriorada y el 55,3% valores de microarquitectura degradada.

En las mujeres con osteoporosis el TBS fue de  $1,157 \pm 0,12$ , en aquellas con osteopenia de  $1,213 \pm 0,12$ , y en las mujeres con normalidad densitométrica de  $1,245 \pm 0,12$  ( $p < 0,001$ ). Además, el 71% de las mujeres con osteoporosis densitométrica tenían una microarquitectura degradada, un hallazgo que se observó en el 51% de mujeres con osteopenia y en el 42,1% de aquellas con DMO normal (**fig. 2**).

Las mujeres con DM2 y/o las que recibían tratamiento con glucocorticoides tenían valores de TBS significativamente menores que el resto de participantes ( $p < 0,001$ ). Del mismo modo, las mujeres con fracturas por fragilidad (n = 482) presentaban valores significativamente más bajos de TBS que aquellas sin fracturas (**tabla 2**). Asimismo, la mayoría de mujeres con fracturas por fragilidad (64,3%) tenían un TBS degradado, mientras que solo un 18,1% de mujeres con TBS normal presentaron antecedentes de dichas fracturas. Este hallazgo fue todavía más frecuente cuando se analizaron las mujeres con fracturas por fragilidad y presencia concomitante de TBS degradado y osteoporosis u osteopenia. Así, mientras solo un 3,2% de las mujeres con fracturas por fragilidad tenían de forma concomitante un TBS y una densitometría ósea normal, el 58,3% de aquellas con fracturas tenían un TBS degradado asociado a la presencia de osteoporosis u osteopenia (**fig. 2**).

Se observó una relación lineal directa entre los valores de TBS y la DMO. La relación entre el TBS y las variables edad, altura y peso fue inversa (**tabla 2**): a mayor edad, altura y peso menor fue el valor de TBS.

En el análisis de regresión lineal univariante (**tabla 3**) los factores asociados al TBS fueron: la edad, altura, peso, DMO, escala T lumbar, uso de glucocorticoides, DM2, antecedentes de fractura en la posmenopausia, prevalencia de fracturas vertebrales y fracturas por fragilidad.

En el análisis de regresión lineal múltiple la mayoría de los factores de riesgo identificados en el análisis univariante mantuvieron su significación, excepto la DMO lumbar expresada en g/cm<sup>2</sup>, las fracturas vertebrales prevalentes y las fracturas en la posmenopausia consideradas de forma aislada.

### Discusión

El presente trabajo muestra que, en una cohorte de mujeres españolas posmenopáusicas constituida para el estudio de factores de riesgo de fractura osteoporótica, el TBS medio se ubica en valores de microarquitectura degradada y se relaciona con varios factores clínicos y antropométricos como la edad, el peso, la talla, la DMO, el antecedente de fractura por fragilidad, el tratamiento con glucocorticoides o la presencia de DM2.

El TBS es una técnica nueva que mide parámetros de textura ósea que se extraen de los estudios DEXA de columna lumbar y proporciona un índice indirecto de la microarquitectura del hueso trabecular<sup>9,15</sup>. Se ha sugerido que, además, podría ser una técnica complementaria a la cuantificación de la DMO mediante DEXA para estimar mejor el riesgo de fractura, especialmente en aquellas personas con valores densitométricos de normalidad y/o osteopenia<sup>4,7</sup>,

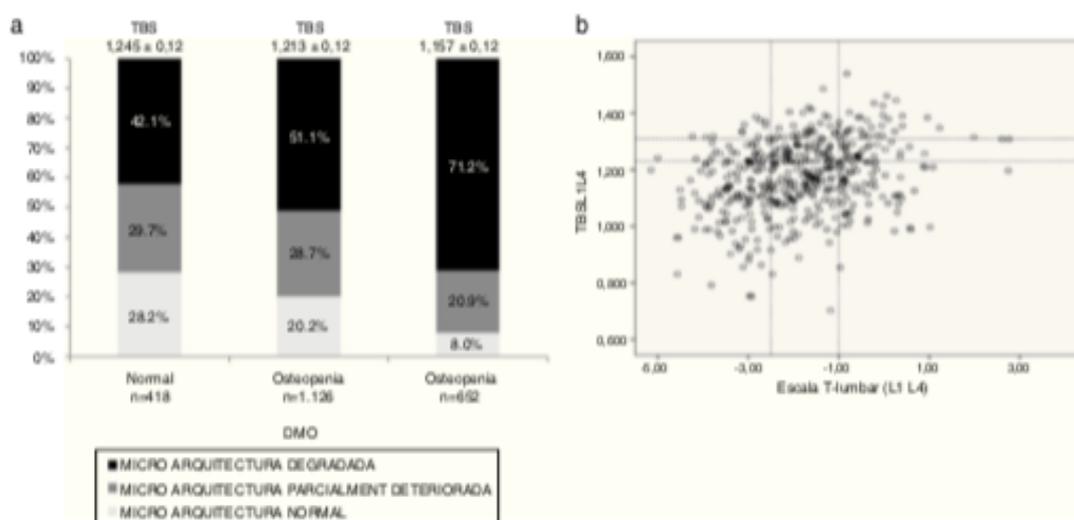
**Tabla 1** Características basales de la población estudiada

	n = 2.257
Edad (años)	65,4 ± 3,6
Peso (kg)	66,7 ± 9,4
Altura (cm)	155,74 ± 6,1
Fractura en la posmenopausia	430 (19,1%)
Prevalencia de fracturas vertebrales	90 (4,0%)
Fracturas por fragilidad	482 (21,4%)
Tratamiento con glucocorticoides	121 (5,4%)
Diabetes	199 (8,8%)
DMO lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	0,990 ± 0,16
Escala T columna lumbar	-1,591 ± 1,35
DMO	425 (18,8%)
Osteopenia	1158 (51,3%)
Osteoporosis	674 (29,9%)

Los valores se expresan como media ± DE.

DMO: densidad mineral ósea.

\* 430 mujeres con fracturas en la posmenopausia, 90 mujeres con prevalencia de fracturas vertebrales de las cuales 38 (1,7%) son casos de fracturas coincidentes.



**Figura 2** Trabecular Bone Score y densidad mineral ósea. a) TBS según las categorías densitométricas. b) Correlación entre TBS y escala T lumbar en mujeres con fracturas por fragilidad.

**Tabla 2** Asociación del Trabecular Bone Score con variables clínicas, antropométricas y densitométricas

Valores de TBS - variables clínicas <sup>a</sup>			
		TBS	p
Fractura en la posmenopausia	No	1,208 ± 0,12	<0,001
	Sí	1,179 ± 0,13	
Prevalencia fracturas vertebrales	No	1,204 ± 0,12	0,001
	Sí	1,161 ± 0,12	
Fracturas por fragilidad	No	1,210 ± 0,12	<0,001
	Sí	1,176 ± 0,13	
Tratamiento con glucocorticoides	No	1,205 ± 0,12	0,001
	Sí	1,167 ± 0,15	
Diabetes	No	1,208 ± 0,12	<0,001
	Sí	1,150 ± 0,14	
DMO	Normal	1,245 ± 0,12	<0,001
	Osteopenia	1,213 ± 0,12	
	Osteoporosis	1,157 ± 0,12	
Coeficientes de correlación TBS - variables antropométricas y densitométricas <sup>b</sup>			
	$\rho$ Coeficiente correlación Pearson		p
Edad	-0,203		<0,001
Altura	-0,164		<0,001
Peso	-0,193		<0,001
DMO lumbar, g/cm <sup>2</sup>	0,262		<0,001
Escala T columna lumbar	0,261		<0,001

DMO: densidad mineral ósea; TBS: Trabecular Bone Score.  
<sup>a</sup> Prueba t-Student o ANOVA.  
<sup>b</sup> Coeficiente de Correlación de Pearson.  
 Las pruebas son estadísticamente significativas cuando  $p < 0,05$ .

ya que teóricamente el TBS aportaría información adicional sobre la calidad ósea no reflejada en la DMO.

En España, los estudios clínicos sobre el TBS confirman su utilidad en determinados grupos de pacientes<sup>14,17-19</sup>. En este estudio de 2.510 mujeres posmenopáusicas, de las que se excluyeron aquellas con valores de IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> (el

aumento de grasa abdominal puede distorsionar los resultados de TBS)<sup>15</sup>, los valores de este índice se relacionaron inversamente con la edad, el peso y la altura, y de forma positiva con la DMO, como se ha descrito en la mayoría de los estudios poblacionales<sup>9,24,25</sup>. Dichos estudios muestran resultados similares en cuanto a la intensidad de la

**Tabla 3** Análisis de regresión lineal simple y múltiple

TBS	$\beta$ (IC 95%) univariante	p	$\beta$ (IC 95%) multivariante	p
Edad	-0,007 (-0,008; -0,005)	<0,001	-0,005 (-0,007; -0,004)	<0,001
Altura	-0,003 (-0,004; -0,002)	<0,001	-0,003 (-0,004; -0,003)	<0,001
Peso	-0,002 (-0,003; -0,002)	<0,001	-0,003 (-0,004; -0,003)	<0,001
DMO lumbar, g/cm <sup>2</sup>	0,196 (0,166; 0,226)	<0,001		
Escala T columna lumbar	0,023 (0,020; 0,027)	<0,001	0,034 (0,030; 0,037)	<0,001
Tratamiento con glucocorticoides	-0,038 (-0,061; -0,016)	0,001	-0,036 (-0,056; -0,017)	<0,001
DM2	-0,058 (-0,076; -0,041)	<0,001	-0,063 (-0,079; -0,047)	<0,001
Fractura en la posmenopausia	-0,030 (-0,043; -0,017)	<0,001		
Prevalencia fracturas vertebrales	-0,043 (-0,069; -0,017)	0,001		
Fracturas por fragilidad	-0,034 (-0,047; -0,022)	<0,001	-0,019 (-0,030; -0,008)	<0,001

DMO: densidad mineral ósea; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: intervalo de confianza; TBS: Trabecular Bone Score.

asociación del TBS con la edad, mientras que la relación positiva con la DMO es variable según las regiones anatómicas estudiadas y las características epidemiológicas de los participantes.

En cuanto a las variables clínicas, el antecedente de fractura por fragilidad se asoció de forma significativa con un menor TBS, tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Asimismo, la mayoría de las mujeres con antecedentes de fractura tenían valores de TBS degradado y, de hecho, solo un 18% de estas tenían valores normales. Aunque la relación entre los valores de TBS y DMO y/o escala T lumbar fue débilmente positiva, la mayoría de los pacientes con osteoporosis densitométrica (~71%) tenía una microarquitectura degradada; un hecho que también se observó en el 50% de las mujeres con osteopenia. Esto sugiere que el TBS podría proporcionar una información complementaria en la valoración del riesgo de fractura en este grupo de población<sup>26,27</sup>.

Es destacable que los valores de TBS en las mujeres con DM2 fueron significativamente inferiores a los de las participantes sin esta enfermedad. En los últimos años se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas en diabéticos<sup>28</sup>. Sin embargo, estos pacientes suelen presentar valores de DMO relativamente más altos de los que cabría esperar en función de la tasa real de fracturas<sup>28</sup>. Este hecho sugiere que existen otros mecanismos, que no se reflejan en la DMO, involucrados en el aumento de fragilidad ósea de los pacientes diabéticos<sup>29</sup>. De forma similar a nuestros hallazgos, estudios recientes han mostrado una disminución de los valores de TBS en este grupo de población y han sugerido que podría ser una técnica útil en la identificación de los pacientes con riesgo de fractura<sup>30</sup>.

También las participantes que tomaban glucocorticoides tuvieron TBS significativamente más bajos que las que no lo hacían. El consumo de glucocorticoides constituye la causa más frecuente de osteoporosis secundaria y conlleva un incremento del riesgo de fractura, principalmente vertebral<sup>31</sup>. La patogénesis de la osteoporosis corticoidea es compleja y se ha relacionado con varios factores como la enfermedad subyacente, las características clínicas de los pacientes, y la dosis y el tiempo de tratamiento, entre otros<sup>31,32</sup>. La fisiopatología es multifactorial y se asocia a una marcada disminución de la formación ósea que conduce a una disminución de la masa ósea, junto a un deterioro de otros aspectos cualitativos del tejido óseo que

incrementan su fragilidad<sup>31</sup>. En este sentido, y de forma similar a lo que ocurre en los pacientes diabéticos, los pacientes tratados con glucocorticoides presentan fracturas con valores de DMO relativamente altos, lo que dificulta su tratamiento preventivo<sup>32</sup>. En coincidencia con nuestros resultados otros autores han descrito una disminución de los valores de TBS en pacientes que toman glucocorticoides, indicando que en este subgrupo de población esta técnica de imagen podría ser beneficiosa para la identificación de los sujetos con un aumento del riesgo de fractura<sup>15,16</sup>.

Este estudio presenta fortalezas y limitaciones. Entre las primeras cabe destacar el tamaño muestral, el carácter poblacional de la cohorte y la confirmación de las principales asociaciones del TBS en población española con osteoporosis. Las limitaciones son las inherentes a un estudio de cohortes que analiza de forma transversal los resultados de una nueva técnica, pudiendo existir sesgos de selección o de información basal y longitudinal que influyan sobre los resultados.

En conclusión, en la cohorte FRODOS integrada por mujeres de entre 59 y 70 años, los valores de TBS mayoritariamente se ubican en la categoría de microarquitectura degradada, en relación con el envejecimiento y la disminución de la DMO. Los valores de TBS bajos fueron más frecuentes en las participantes con antecedentes de fractura, las que habían recibido tratamiento con glucocorticoides o tenían una DM2. Estos resultados, coincidentes con trabajos recientes, sugieren que este índice puede ser una herramienta útil en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica.

## Financiación

Parte de este proyecto fue financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación - Instituto de Salud Carlos III-PI10/00034 y por la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral- Proyecto SEIOMM - TBS 2014.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. NIH., consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001. 2001;285:785-95.
2. WHO Study Group on Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. *OMS. Series de informes técnicos 843. Ginebra 1994.*
3. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1185-94.
4. Siris ES, Brennan SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age and bone mineral 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.
5. Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, Greenspan SL. Performance of risk instruments for predicting osteoporotic fracture risk: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2014;25:23-49.
6. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, Abrahamsen B, Brken K. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: Complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1701-17.
7. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ, Bilezikian J, Silverman S. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? *Osteoporos Int.* 2012;23:2093-7.
8. Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* 2008;42:775-87.
9. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B, the Scientific Committee of the GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses). Trabecular bone score TBS: available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int.* 2012;23:1489-501.
10. Leslie WD, Krieg MA, Hans D. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitometry.* 2013;16:374-9.
11. Briot K, Paternotte S, Koltz S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: The OPUS study. *Bone.* 2013;57:231-6.
12. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2762-9.
13. Pothuau L, Barthe N, Krieg MA, Mehsen N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of Trabecular Bone Score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health.* 2009;12:170-6.
14. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Gregorio SD. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int.* 2013;24:991-8.
15. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular Bone Score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Min Res.* 2014;29:518-30.
16. Chuang MH, Chuang TL, Koo M, Wang YF. Trabecular Bone Score reflects trabecular microarchitecture deterioration and fragility fracture in female adult patients receiving glucocorticoid therapy: a pre-post controlled study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4210217, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/4210217>.
17. Rodríguez M, Pineda M, Servitja S, García N, Martos T, Tusquets I, et al. TBS and BMD at the end of AI-therapy: a prospective study of the B-ABLE cohort. *Bone.* 2016;92:1-8.
18. Güerri-Fernández R, Molina-Morant D, Villar-García J, Herrera S, González-Mena A, Guelar A, et al. Bone density, microarchitecture, and tissue quality after long-term treatment with tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75:322-7.
19. Di Gregorio S, del Rio L, Rodríguez-Tolra J, Bonel E, García M, Winzenrieth R. Comparison between different bone treatments on areal bone mineral density (aBMD) and bone microarchitectural texture as assessed by the trabecular bone score (TBS). *Bone.* 2015;75:138-43.
20. Kanterewicz E, Puigoriol E, Peris P, del Rio L, Rosique P. Relación del telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo I sérico con la densidad mineral ósea y el consumo de fármacos en mujeres posmenopáusicas Datos preliminares del estudio FRODOS. *Med Clin (Barc).* 2009;133:609-14.
21. Kanterewicz E, Peris P, Puigoriol E, Yañez A, Rosique P, del Rio L, FRODOS Research Group. Distribution of serum bCTX in a population-based study of postmenopausal women taking into account different anti-osteoporotic therapies (the FRODOS cohort). *J Bone Miner Metab.* 2013;31:231-9.
22. Kanterewicz E, Puigoriol E, García-Barrionuevo J, del Rio L, Casellas M, Peris P, et al. Prevalence of vertebral fractures and minor vertebral deformities evaluated by DXA-assisted vertebral fracture assessment (VFA) in a population-based study of postmenopausal women: the FRODOS study. *Osteoporos Int.* 2014;25:1455-64.
23. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of Trabecular Bone Score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31:940-8.
24. Bazzocchi A, Ponti F, Diano D, Amadori M, Alibisinni U, Battista G, et al. Trabecular bone score in healthy ageing. *Br J Radiol.* 2015;88:20140865, <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.1:20140865>.
25. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehsen N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int.* 2013;24:2837-46.
26. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting fracture probability by Trabecular Bone Score. *Calcif Tissue Int.* 2015;96:500-9.
27. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, et al. Trabecular Bone Score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 Years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese population-based osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014;29:399-407.
28. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:159-73.
29. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes- a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18:427-44.
30. Choi YJ, Ock SY, Chung YS. Trabecular Bone Score (TBS) and TBS-adjusted fracture risk assessment tool are potential supplementary tools for the discrimination of morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Densitom.* 2016;19:507-14.
31. Canalis E, Mazzlotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
32. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3224-9.

## 13. ANEXOS

## **13. ANEXOS**

### **Accésit Beca Bayés**

**\*\*Accésit Beca Consultori Bayés 2019 en Ciències de la Salut para el proyecto de Tesis Doctoral: “Aportación del Trabecular Bone Score en el estudio de factores de riesgo de fractura osteoporótica en una cohorte de mujeres postmenopáusicas de la comarca de Osona”**

**\*\*Miembro del Grup de Recerca en Reparació i Regeneració Tissular (TR2Lab) Universitat de Vic**

***“Parte de este proyecto fue financiado por el Ministerio de Ciencia e innovación. Instituto de Salud Carlos III-PI10/00034 y por la Sociedad Española de Investigación ósea y el Metabolismo Mineral- Proyecto SEIOMM- TBS 2014”***

## **14. BIBLIOGRAFIA**

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Technical report series. Ginebra. 1994.
2. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *AM J med* 1991; 90: 107-10.
3. Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2004; 2:97-100.
4. Sosa Henríquez M. Consecuencias de la osteoporosis. En: Rapado Errazi A, Díaz Curiel M, Galindo P, editores. *Osteoporosis: una guía para profesionales de la salud.* Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades metabólicas Óseas (FHOEMO); 1997. p. 21-4.
5. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002; 359:1761-7.
6. Ergas M, Genant HK. Spinal and femoral DXA for the assessment of spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1997; 1: 351-357.
7. Long TF Li J, Harris S, Genant HK. Assessment of vertebral bone mineral density using volumetric quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 130-137.
8. Kanis JA. Assessment of bone mass and osteoporosis. En: Kanis JA, ed. *Osteoporosis.* Oxford: Blackwell Science, 1994; 114-147.
9. Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *An J Obstet Gynecol.* 1958; 154:745-51.
10. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, de Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20: 1185-94.
11. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843, 1994. Geneve, Switzerland.

12. Reid IR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991; 72: 1372-1374.
13. Black DM, Palermo I, Genant HK, Cummings SR. Four reason to avoid the use of BMD T-scores in treatment decisions of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (Supl 1) S61.
14. NIH Consensus Development Panel On Osteoporosis. *JAMA*. 2001; 285:785-95.
15. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002; 359:1841-50.
16. Sosa Henriquez M. Osteoporosis. Fundamentos y magnitud del problema. En: Blanch J, Jódar E, Sosa M, editores. *Osteoporosis. Guía de fácil manejo*. Barcelona: Profármacos; 2003. p- 1-14.
17. Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metabl Clin North AM*. 1998; 27:349-67.
18. Díaz Curiel M, Garcés Puentes MV. Osteoporosis masculina. En: Sociedad Española de Medicina Interna. *Protocolos de Osteoporosis*. Madrid: SEMI; 2004. P 87-101.
19. Looker A , Orwell ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1761-8.
20. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2005;353:595-603.
21. R. Azagna, F López Exposito, J.C. Martín-Sánchez, A. Aguya, N. Moreno, C. Cooper, et al. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int*, 25 (2014), pp. 1267-1274.
22. E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergard, J. Composton, C. Cooper, J. Stenmark, et al. Osteoporosis in the European Union Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Association (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 8 (2013), pp. 136.

23. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de Osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
24. Naves M; Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int* 2005;16:603-9.
25. Díaz-Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:59-64.
26. J.A. Kanis, F. Borgstrom, J. Compston, K Areinhofer, E.Nolte, L. Jonsson, et al. SCOPE: A scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch. Osteoporos*, 8 (2013), pp. 144.
27. Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, et al. Comparisons of non invasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 697-711.
28. Cameron Jr, Sorenson J. Measurement of Bone Mineral in Vivo: An Improved Method. *Science.* 1963; 142:230-2.
29. Jergas M, Genant HK. Current methods and recent advances in the diagnosis of osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1649-1662.
30. Ladinsky GA, Wehrli FW. Noninvasive assessment of bone microarchitecture by MRI. *Curr Osteoporos Rep.* 2006; 4: 140-7.
31. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 Supl 4: iv9-16.
32. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2005 position development conference. *J Clin Densitom.* 2006;9:4-14.
33. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, et al; Investigadores del Proyecto ECOSAP. Fracturas de riesgo de Fractura Osteoporótica en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc).* 2004; 123:85-9.

34. Carrenza-Lire S, Rolas M, Murillo A, Martínez N, Santos J. Osteoporosis in postmenopausal women (Mexico city): 1. Risk factors. *Int J Fertil Womens. Med* 2002; 47:22-5.
35. Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med* 2006; 119 4 Suppl 1:53-11.
36. Risk assessment Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis. National osteoporosis Foundations (NOF) 2003 o Importante. 15. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling *Clin Chem.* 1999; 45:1353-8.
37. D.M. Black, C.J. Rosen. Clinical Practice. Postmenopausal osteoporosis. *N. Engl J. Med*; 374 (2016), pp. 254-262.
38. J. A. Kanis, A. Oden, O. Johnell, H. Johansson, C. de Laet, J. Brown, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*; 18 (2007), pp. 1033-1046.
39. S.R. Cummings, M. C. Nevitt, W.S. Browner, K. Stone, K.M. Fox, K. E. Ensrud. Study of osteoporotic fractures research Group, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N. Eng J. Med*; 332 (1995), pp. 767-733.
40. J.A. Kanis, On behalf of the world health organization scientific group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. World health organization collaborating centre for Metabolic bone Diseases. University of Sheffield (2007).
41. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002; 137 529-41.
42. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporosis Int.* 1998; 10: S001-80.
43. Caderette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry, *CMAJ.* 2000; 162:1289-94.
44. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care.* 1998;4:37-8.

45. Richy F, Deceulaer F, Ethgen O, Bruyère O, Peginster JY. Development and validation of the ORACLE score to predict risk of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2004;79: 1402-8.
46. Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, et al. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. *Fracture intervention Trial Research Group. Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 888-96.
47. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoesyni MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 519-28.
48. Poku EK, Towler MR, Cummins NM, Newman JA. Developing novel Prognostic Biomarkers for Multivariant fracture risk prediction algorithms calcif tissue. *Int* 2012; 91:204-14.
49. Kanis KA, 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; 19:385-97.
50. K.H. Rubin, T. Friss-Holmberg, A.P. Hermann, B. Abrahamsen, K. Brixen. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: Complexity or simplicity? A systematic review. *J. Bone Miner res*, 28 (2013), pp. 1701-1717.
51. A. Maraves, R. J. Ferreira, E. Santos, E. Loza, L. Carmona. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: A systematic review and meta-analysis, 74 (2015), pp. 1958-1967.
52. E. Jódar Gimeno. Escala de riesgo de osteoporosis. La herramienta FRAX<sup>R</sup>. *Revista Clínica Española* 2009; 209 Supl 1:48-54.
53. Kanterewicz E, Puigoriol E, Peris P, Del Rio L, Rosique P, Yañez A. Relación del teleopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I sérico con la densidad mineral ósea y el consumo de fármacos en mujeres posmenopáusicas. Datos preliminares del estudio FRODOS. *Med Clin (Barc).* 2009; 133:609-14.
54. Kanterewicz E, Puigoriol E, García Barrionuevo JM, Del Río L, Casellas M, Peris P, and FRODOS research Group. Prevalence of vertebral fractures and minor vertebral deformities evaluated by DXA assisted Vertebral Fracture

Assessment (VFA) in a Population-based study of menopausal women. The FRODOS study. *Osteoporos Int* 2014, in press.

55. E. S. Siris, R Adler, J. Bilezikian, M. Bolognese, B. Dawson-Hughes, M. J. Favus. The Clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance working Group, et al. *Osteoporos Int*, 25 (2014), pp. 1439-1443.

56. Mc Closkey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, et al. A meta-analysis of Trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship with FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016 May; 31 (5): 940-8.

57. Uebelhart D, Dubouef F, Menieur PJ, Delmas PD. Lateral dual-photon absorciometry: a new technique to measure the bone mineral density at the lumbar spine. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 523-531.

58. Guglielmi G, Grimston SK, Fischer KC, Pacifici R. Osteoporosis: diagnosis with lateral and posteroanterior dual x-ray absorciometry compared with quantitative CT. *Radiology* 1994; 192:845-850.

59. Johnston CC, Slemenda CW, Melton J. Clinical use of bone densitometry. *N Eng J Med* 1991; 324:1105-1109.

60. Miller PD, Bonnicksen SL, Rosen CJ, Atman RD, Avioli LV, Dequeker J et al. Clinical Utility of bone mass measurements in adults consensus of international panel. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25:361-372.

61. Royal College of physicians issues new guidelines on prevention and treating osteoporosis. February 2000. <http://www.doh.gov.uk/pub/docs/doh/ostlam.pdf>.

62. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA, Risk factor for hip fractures in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiolo* 1993; 147:1203-1211.

63. Faulkner Kg, Cummings RS, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1211-1217.

64. Documentos sobre la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis postmenopáusica. Abril 2002. <http://www.ser.es>.

65. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo mineral (SEIOMM). *Rev Clin Esp* 2003; 203:496-506.

66. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age and bone mineral 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.
67. Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, Greenspan SL. Performance of risk instruments for predicting osteoporotic fracture risk: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2014; 25:23-49.
68. 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;28: 1701-17.
69. Siris ES, Boonen S, Mitchell PK, Bilezikian J, Silverman S. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? *Osteoporos Int.* 2012;23:2093-7.
70. Pothuau L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone.* 2008; 42:775-87.
71. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B, the Scientific Committee of the GRIIO (Groupe de Recherche et d'information sur les Ostéoporoses). Trabecular bone score TBS: available knowledge; clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int.* 2012; 23:1489-501.
72. B.C. Silva, W.D. Leslie, H. Resch, O. Lamy, O. Lesnyak, N. Binkley, et al. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*, 29 (2014), pp. 518-530.
73. P. Martineau, W.D. Leslie. Trabecular Bone Score (TBS): Method and applications. *Bone*, 104 (2017), pp. 66-72.
74. Cornier C, Lamy O, Poriaus S. TBS in routine clinical practice: proposals of use. Plans-les-Outes, Switzerland: Medimaps Group; 2012.
75. Leslie WD, Krieg MA, Hans D. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitometry.* 2013; 16:374-9.
76. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Gregorio SD. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int.* 2013;24:991-8.

77. W.D. Leslie, M.A.Krieg, D. Hans. Manitoba Bone Density Program Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom*, 16 (2013), pp. 374-379.
78. Chuang MH, Chuang TL, Koo M, Wang YF. Trabecular Bone Score reflects trabecular microarchitecture deterioration and fragility fracture in female adult patients receiving glucocorticoid therapy: a pre-post controlled study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4210217.
79. D. Hans, A.L. Goertzen, M.A. Krieg, W.D. Leslie. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba study. *J Bone Miner Res*, 26 (2011), pp. 2762-2769.
80. E.V. McCloskey, A. Odén, N.C. Harvey, W.D. Leslie, D. Hans, H. Johansson, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int*, 96 (2015), pp. 500-509.
81. P. Martineau, W.D. Leslie, H. Johansson, A. Odén, E.V. McCloskey, D. Hans, et al. Clinical utility of using lumbar spine Trabecular Bone Score to adjust fracture probability: The Manitoba BMD cohort. *J Bone Miner Res*, 32 (2017), pp. 1568-1574.
82. S. Boutroy, D. Hans, E. Sornay-Rendu, N. Vilayphiou, R. Winzenrieth, R. Chapurlat. Trabecular Bone Score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: The OFELY study. *Osteoporos Int*, 24 (2013), pp. 77-85.
83. K. Briot, S. Paternotte, S. Kolta, R. Eastell, D.M. Reid, D. Felsenberg, et al. Clinical utility of using lumbar spine Trabecular Bone Score to adjust fracture probability: The Manitoba BMD cohort. *J Bone Miner Res*, 32 (2017), pp. 1568-1574.
84. J. A. Sheperd, J.T. Schousboe, S. B. Broy, K. Engelke, W. D. Leslie. Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on advanced measure from DXA and QCT: Fracture prediction beyond BMD. *J Clin Densitom*, 18 (2015), pp. 274-286.
85. Krieg MA, Aubry-Rozier B, Hans D, Leslie WD. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. *Osteoporos Int* 2013; 24:1073-8.
86. Rodriguez M, Pineda M, Servitja S, García N, Martos T, Tusquets I, et al. TBS and BMD at the end of AI-therapy; a prospective study of the B-ABLE cohort. *Bone*. 2016;92:1-8.

87. Di Gregorio S, del Rio L, Rodríguez Tolra J, Bonel E, García M, Winzenrieth R. Comparison between different bone treatments on areal bone mineral density (aBMD) and bone microarchitectural texture as assessed by the trabecular bone score (TBS). *Bone*. 2015; 75:183-43.
88. Bazzocchi A, Ponti F, Diano D, Amadori M, Albinini U, Batista G, et al. Trabecular bone score in healthy ageing. *Br J Radiol*. 2015;88:20140865.
89. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehsen N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int*. 2013; 24:2837-46.
90. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, et al. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese population-based osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014; 29:399-407.
91. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4:159-73.
92. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes- a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007; 18:427-44.
93. Choi YJ, Ock SY, Chung YS. Trabecular Bone Score (TBS) and TBS-adjusted fracture risk assessment tool are potential supplementary tools for the discrimination of morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Densitom*. 2016;19:507-14.
94. Canalis E, Mazziotti G, Guistina A, Bilezikian JP. Glucocorticoids-induced osteoporosis; pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 1319-28.
95. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Copper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:3224-9.
96. De Liede, Van del Klift M, de Laet CE et al. Bone mineral density and Fracture risk in Type 2 Diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1713-1720.

97. Napoli N, Chandran M, Pierroz DA, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL, IOF Bone Diabetes Working G (2017) Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 13: 208-219.
98. Palermo D, D'onofrio L, Eastell R, Schwartz AV, Pozzilli P, Napoli L (2015) Oral antidiabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int* 26: 2073-2089.
99. Schwartz AV, Vittinghoff M, Bamer comiente continua, et al. Association of BMD and Frax Score with risk of fracture in older adults with type 2 Diabetes. *Jama* 2011; 305: 2184-2192.
100. Kanterewicz E, Sierra G, Puigoriol E, Tebé C, Peris P. Riesgo de Fractura en la Cohorte FRODOS. Estudio Comparativo de la aplicación del modelo FRAX español, inglés y sueco. *Rev Osteoporos Metab Miner Vol* 6 nº1 ene/marzo 2014.
101. Kanterewicz E, Peris P, Puigoriol E, Yáñez A, Rosique P, Del Rio. FRODOS Research Group. Distribution of serum BetaCTX in a population-based study of postmenopausal women taking into account different anti-osteoporotic therapies (The FRODOS cohort). *J Bone Miner Metab* 2013; 31:231-9.
102. Christensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pre-and postmenopausal women with insulin-independent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 1999; 10:307-11.
103. Campos MM, López Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano MD, García-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type I diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2000; 11:455-9.
104. Shah VN, Shah VS, Snell-Bergeon JK. Type I diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med*. 2015;32:1134-1142.
105. Weber Dr, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR. Type I diabetes in associated with and increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes cares*. 2015; 38:1913-1920.
106. Vestergaard P, Renjmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005; 48:1292-1299.

107. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodríguez BL, Johnson KC, Margolis KL. Risk of fracture in women with type II diabetes: the women's Health initiative Observational study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91.
108. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis *Osteoporos Int* 2007; 18:427-444.
109. De Liedfe I, Van der Klift M, de Laet CE, Van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone Mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Osteoporos Int* . 2005: 16:173-1720.
110. Leslie WD, Norin SN, Lix LM, Majumdar SR. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int.* 2104;25.
111. Fraser LA, Pritchard J, Ioannidis G, Giangregorio LM, Adechi JD, Papaionnau A, Leslie WD. Clinical Risk factors for fracture in diabetes: a matched cohort analysis. *J Clin Densitom.* 2011; 14:416-421.
112. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001; 24:1198-1203.
113. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksens S, Metge C, O'neil K. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone.* 2007; 40:1595-1601.
114. HUF, Jiang C, Sten J, Tant P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fractures surgery: a systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2012; 43:676-685.
115. Hueng YF, Shyu IY, Liang J, Chen MC, Cheng HS, Wv CC. Diabetes and health outcomes among older Taiwanese with hip fracture. *Rejuvenation Res.* 2015; 15: 476-482.
116. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jorgensen NR, Hermann AP, Herniksen JE, Brixer K. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174:115-124.
117. Hough FS, Pierroz DD, Copper C, Ferrar SL, IOF CSA Bone and diabetes Working Group Mechanisms in endocrinology: mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: R127-R138.
118. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, Yu Q, Zillikens MC, Gao X, Rivadineira F. Association between bone mineral density and type 2 diabetes

mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J. Epidemiol.* 2012; 27: 319-332.

119. Caffarelli C, Giambelluca A, Ghini V, Francolin V, Pitinca MDT, Nuti R, Gonnelli S. In type 2 diabetes subjects trabecular bone score is better associated with carotid intima-media thickness than BMD. *Calcif Tissue Int.* 2017; 101:404-411.

120. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lany O, Hans D. Manitoba Bone density P-TBS (Trabecular Bone Score) and diabetes-related fracture risk. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:602-609.

121. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McClosley E, Kanis JA. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Mineral Res.* 2012; 27:301-308.

122. Mc Closkey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Kanis JA. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96:500-509.

123. Heilman K, Zilmer M, Tillmann V. Lower bone mineral density in children with type 1 diabetes is associated with poor glycemic control and higher serum ICAM-1 and urinary isoprostane levels. *J Bone Miner Metab.* 2009. 27:598-604.

124. Mastrandrea LD, Wactawski-Werde J, Donahue RP, Hovey KM, Clarck A, Quattrin T. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care.* 2008; 31:1729-1735.

125. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36:1635-1640.

126. Ahmed LA, Joakinsem RM, Berntser GK, Fonnebor V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: The Troms study. *Osteoporos Inte.* 2006; 17: 495-500.

127. Joshi A, Varthakovi P, Chadha M, Bhagwat N. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus. *J. Osteoporos* 2013; 2013: 397-814.

128. Vestergaard P, Renjmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fracture in type 1 and type 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84:45-55.

129. Neumann T, Samann A, Lodes S, et al. Glycemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011; 28:872-875.
130. Paubianco G, Costarou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complication: the Pittsburg Epidemiology of Diabetes complications study experiences. *Diabetologia.* 2006; 55:R463-1459.
131. Dheon P, Shah VN, Type 1 Diabetes and osteoporosis: A review of literature. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18:159-165.
132. Bounjour JU, Chevelly T. Pubertal timing bone acquisition, and risk of fractures throughout life. *Endocri Rev.* 2014; 35:820-847.
133. Thraikill KM, Lumpkin CK, JR, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetes bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289:E735-E745.
134. Gallacher SJ, Fennes JA, Fisher BM et al. An evaluation of bone density and turnover in premenopausal women with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1993; 10:129-133.
135. Hotershall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, et al. Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res.* 2014; 29:1054-1060.
136. Roggen I, Gies I, Vanbeisen J, Louis O, De Schepper J. Trabecular bone mineral density and bone geometry of the distal radius at completion of pubertal growth in childhood type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2013; 79:68-74.
137. Janghorbani M, VanDam RM, Willet Wc, HM HB. Systemic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *AM J. Epidemiol* 2007; 166: 495-505.
138. Ma L, Oi L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Em J Epidemiol.* 2012; 27:319-332.
139. De Liedfe II, Van der Klift M, de Laer CE, Van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Osteoporos Int* 2005. 16:1713-1720.
140. Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, Weinstock RS, Moses AM. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (7): 1969-73.

141. Jung Hee Kim, Hyung Jin Choi, Ev Jeong Ku, Kyoung Mir Kim, Sang Wan Kim, Nam H Cho, Chan Soo Shin. Trabecular Bone Score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *The Journal of clinical Endocrinology and metabolism*. Volume 100, Issue 2, February 2015, Pages 475-482.
142. Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, Uliveri FM, Caudarella R, et al. Comparison of trabecular bone score and hip structural analysis with FRAX® in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29 (5): 951-7.
143. Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaji J, et al. Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Bone*. 2017; 105:18-25.
144. Zhukowskaya VV, Eller-Vainichier C, Gaudio A, Privitera F, Cairolì E, Uliveri FM, et al. The utility of lumbar spine trabecular bone score and femoral neck bone mineral density for identifying asymptomatic vertebral fractures in well-compensated type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (1): 49-56.
145. Revisión de la evidencia científica sobre uso clínico del Trabecular Bone Score (TBS). Posiciones oficiales de la SEIOMM (2018). *Rev Osteoporos Metabl Miner*. 2018; 10 (4): 149-59.
146. Pothuaud L, Barthe N, Krieg M-A, Mehse N, Carceller P, Hans D (2009) Evaluation of the potential use of TBS to complement BMD in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom* 12:170-176.
147. Colson F, Winzenrieth R (2011) Assessment of osteopenic women microarchitecture with and without osteoporotic fracture by TBS on a new generation bone densitometer. *J Clin Densitom* 14(2):169.
148. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285:785-795.
149. Stauber M, Müller R (2006) Age-related changes in trabecular bone microstructure: global and local morphometry. *Osteoporos Int* 17:616-626
150. McDonald HM, Nishiyama KK, Kang J, Hanley DA, Boyd SK (2011) Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and

skeletal sites: a population-based HR- pQCT study. *J Bone Miner Res* 26(1):50–62.

151. Christiansen BA, Kopperdahl DL, Kiel DP, Keaveny TM, Bouxsein ML (2011) Mechanical contributions of the cortical and trabecular compartments contribute to differences in age- related changes in vertebral body strength in men and women assessed by QCT-based finite element analysis. *J Bone Miner Res* 26(5):974–983.

152. Atlay A, Kozakcioglu, Rahmi C, Tasali N, Guney S (2009) Degeneration of the lumbar spine and dual-energy X-ray absorpti- ometry measurements in patients without osteoporosis. *Clinical Imaging* 33:374–378.

153. Christine Simonelli, Eduard Leib, Ned Mossman, Renaud Winzenrieth, Didier Hans, Michael Mc Clung. Creation of an age-adjusted, dual-energy X-ray- absorptiometry – derived trabecular bone score for the lumbar spine in non Hispanic US white women. *J Clin Densitom* 2014; 17 (2): 314-9.

154. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148:197–213.

155. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:209.

156. Harvey NC, Gluer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score(TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 2015;78:216–24.

157. 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;18:309–30.

158. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Disease, University of Sheffield; 2007. Available from: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO Technical Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf).

159. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:231–6.

160. M.R Mc Clung, K Lippuner, ML Arandi, JR Zanchotta, H G Bone, R Chapurlat, D Hans, A Wang, C Zapolowski, C Libanati. Effect of denosumab on

trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017 Oct; 28 (10); 2967-2973.

161. Taewook Kang, Si Yong Park, Soon Hyuck Lee, Jong Hoong Park, Soung Woo Suh. Comparison of denosumab and zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis: Bone Mineral Density (BMD) and Trabecular bone Score. *J. Korean Med Sci.* 2022 Abril 4; 37 (13): e68.

162. Bilezikian JP, Hattersley G, Fitzpatrick LA, et al. Abaloparatide-Sc improves trabecular microarchitecture as assessed by trabecular bone score (TBS): A 24-week randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2018; 29: 323-328.

163. F Cosman. Anabolic therapy and optimal treatment sequences for patients with osteoporosis at high risk for fractures. *Endocrine Practice.* 2020 Jul; 26 (7): 777-786.

164. Jie-Eun Lee a, Kyoung Min Kima,\*, Lee-Kyung Kimb, Kyong Young Kim c, Tae Jung Oha. Comparisons of TBS and lumbar spine BMD in the associations with vertebral fractures according to the T-scores: A cross-sectional observation. *Bone* 105 (2017) 269–275.

165. Di Gregorio, L. Del Rio, J. Rodriguez-Tolra c, E. Bonel, M. García, R. Winzenrieth. Comparison between different bone treatments on areal bone mineral density (aBMD) and bone microarchitectural texture as assessed by the trabecular bone score (TBS). *Bone* 75 (2015) 138-143.

166. Albrecht W Popp, Sabina Guler, Olivier Lamy, Christoph Senn, Helene Buffat, Romain Perrelet, Didier Hans, and Kurt Lippuner. Effects of Zoledronate Versus Placebo on Spine Bone Mineral Density and Microarchitecture Assessed by the Trabecular Bone Score in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Three-Year Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 28, No. 3, March 2013, pp 449–454.

167. S. L. Ferrari, B. Abrahamsen, N. Napoli, K. Akesson, M. Chandron, R. Eastell, G. EL-Hajj Fuleihan, R. Jasse, DL. Kendler, M. Kraenzlin, A. Suzuki, D.D. Pierroz, AV. Schwartz. WD Leslie. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. On behalf of the bone and Diabetes working Group of IOF. *Osteoporosis international* (2018). 29:2585-2596.

